

3544/96

LEM

11100

76472

63.297/BE

KIVONAT

Új amido-kinoxalindionok, előállításuk és felhasználásuk

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, LUDWIGSHAFEN, DE

A bejelentés napja: 1995.06.16.

Elsőbbségei: 1994.06.22., P 44 22 036.7, DE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1994.08.09., P 44 28 152.8, DE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/02324

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/35289

A találmány tárgyát az (I) általános képletű új amido-kinoxalindionok — ahol

R¹ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R² hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy különféle szubsztituenseket hordozó fenilcsoport,

R³ halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, amino-, nitro-, trifluor-metil-, cianocsoport vagy egyéb szubsztituens,

R⁴ és R⁵ azonosak vagy különbözők, és jelentésük hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, nitro-, ciano-csoport vagy különféle szubsztituenseket hordozó anellált benzolgyűrű,

n 0 vagy 1,

m 0, 1, 2, 3 vagy 4 —

és tautomereik, izomereik, enantiomereik, valamint sóik, továbbá előállításuk, valamint más neurológiai és pszichiátriai betegségek kezelésére való felhasználásuk képezi.

3544/96

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

1 1 1 0 9

63.297/BE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A

Új amido-kinoxalindionok, előállításuk és felhasználásuk
BASF AKTIENGESELLSCHAFT, LUDWIGSHAFEN, DE

Feltalálók:

dr. LUBISCH Wilfried, MANNHEIM, DE
dr. BEHL Berthold, LIMBURGERHOF, DE
dr. HOFFMANN Hans Peter, LIMBURGERHOF, DE

A bejelentés napja: 1995.06.16.

Elsőbbségei: 1994.06.22., P 44 22 036.7, DE
1994.08.09., P 44 28 152,8, DE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/02324

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/35289

A jelen találmány új amido-kinoxalindionokra, előállítási eljárásukra, valamint betegségek leküzdésére való felhasználásukra vonatkozik.

Az úgynevezett excitatórikus (központi idegrendszert izgató) aminosavak, mint például a glutaminsav, a központi idegrendszerben széles körben elterjedtek. Ezek az excitatórikus aminosavak ingerületátvivő anyagokként működnek a glutamát-receptorok számára, amelyekből különböző altípusok ismeretesek. Egyik altípusukat például specifikus agonistája, az N-metil-D-aszpar-tát alapján NMDA-receptornak nevezik. Ez az NMDA-receptor különböző kötőhelyekkel rendelkezik agonisták, illetve antgaonisták számára. A glicin aminosav szintén a NMDA-receptorhoz kötődik, és modulálja a természetes agonista glutaminsavnak a hatását. Ennek a glicin-kötőhelynek az antagonistái ennek megfelelően antagonistá hatásokat mutathatnak az NMDA-receptoron, és gátolhatják ennek a receptornak a „túlingerelt állapotát”.

A glutamát-receptoroknak két másik altípusát jelentik az AMPS- és a kainát-receptorok, amelyeket mindenkor specifikus agonistájuk, a 2-amino-3-hidroxi-5-metil-izoxazolil-4-propionsav (AMPS) és a kaininsav szerint neveznek meg. A már említett NMDA-receptor analógiájára ezeknek a receptoroknak az antagonistái szintén gátolhatják a „túlingerelt állapotot”.

Egész sor neurodegeneratív betegségnél vagy pszichikai zavarnál fokozott a glutamát-szint, ami a központi idegrendszerben túlságos izgalmi állapotokhoz vagy toxikus hatásokhoz vezethet.

A glutamát-receptor-altípusok felé irányuló antagonisták tehát az ilyen betegségek kezelésére szolgálhatnak. Ezért a

glutamát-antagonisták, ahová különösképpen az NMDA-antagonisták, illetve azok modulátorai (mint például a glicin-antagonisták), valamint az AMPA-antagonisták is tartoznak, terápiás felhasználásra alkalmasak, mint neurodegeneratív betegségek (Huntington-chorea és a Parkinson-kór), például a „stroke” (agyvérzés) után fellépő hipoxiát, anoxiát vagy isémiát követő neurotoxikus zavarok elleni szerek, vagy pedig mint epilepsziaellenes, depresszióellenes és anxiolitikus hatású szerek is [Arzneim.Forschung 40, 511-514 (1990); TIPS 11, 334-338 (1990), valamint Drugs of the Future 14, (11), 1059-1071 (1989)] .

A (II) általános képletű (1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion-származékokat már több közleményben leírták glutamát-antagonistaként, így az EP 374,534 és EP 260,467 számú szabadalmi iratokban. Sok ismert származék a heterociklusos kinoxalin-fragmentumban szubsztituálatlan (II; R_1, R_2 = hidrogénatom). Ismeretes azonban néhány olyan származék is, amelyekben a (II) általános képletben szereplő R_1 csoport a hidrogéntől eltérő. Így az EP 377,112 és EP 374,534 számú szabadalmi iratokban N-hidroxikinoxalinokra nézve (II; $R_1 = OR_4$) történt bejelentés. Az EP 315,959 számú szabadalmi iratban, valamint a DE 4,135,871, WO 91/13878, WO 92/07847 és WO 94/00124 számú szabadalmi iratokban a (II) általános képletben R_1 -ként alkilcsoportokat írnak le, amikor az alkillánc még savakkal, észterekkel vagy amidokkal szubsztituált lehet. Ugyancsak alkánsavak ($=R_1$) kerülnek említésre J.R. Epperson és társai, Biorg. & Med. Chemistry Lett., 3 (12), 2801-4 (1993) alatti közleményében. Az említett közlemények azonban azzal tűnnek ki, hogy túlnyomó részben alkil-észtereket és alkánsavakat állíta-

nak elő. Ezzel szemben az EP 315,259 számú szabadalmi iratban egy acetil-amidot (lásd R₁) (24. példa), J.R. Epperson és társai idézett közleményében acetil-anilidot (16. példa) és az EP 572,852 számú szabadalmi iratban különböző savamidokat (lásd 56. példa) ismertetnek.

Az N-amino-kinoxalindionból levezetett származékok közül a szakirodalomban eddig csak kisszámú ismeretes. Az 1-amino-kinoxalindiont Shin, Sung-Chul és társai a Teahan Hwahakoe Chi 27, (5), 382-4 (1983) (CA: 100, 103276 alatt referálva) közleményben, míg Rossi és társai a Tetrahedron 24, 6395 (1968) alatt írták le. Rossi és társai N-imino-kinoxalindionokat szintén előállítottak. A WO 93/08173 számú szabadalmi iratban glutamát-antagonistákként N-alkil-amino-kinoxalinok és az EP 358,148 számú szabadalmi iratban pigmentként ftálimidocsoportokkal szubsztituált N-amido-kinoxalindionok szerepelnek az igénypontokban. Az utolsóként megnevezett bejelentésen kívül eddig N-amido-kinoxalindionokat még sohasem írtak le. Pirrolil-kinoxalinokat eddig csak az EP 572,852 számú szabadalmi iratban említettek meg.

Már most sikerült újszerű hatásokkal bíró új N-amido-kinoxalindionokat találunk.

A találmány tárgyát az (I) általános képletű új amido-kinoxalindionok — amelyek képletében

- R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- n értéke 0 vagy 1;
- m értéke 0 és 4 közötti egész szám;
- R² jelentése hidrogénatom, elágazó vagy egyenes láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely a követ-

kező csoportok és atomok közül legfeljebb kettővel szubsztituált lehet: egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkilcsoport, $-OR^6$ általános képletű csoport, amino-, nitro-, $-NHCOR^6$ általános képletű, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, $-CO_2R^6$ általános képletű csoport, fluor-, klór-, bróm-, jódatom, $-CO-R^6$ vagy $-SO_2R^6$ általános képletű csoport, ahol

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,

R^3 jelentése fluor-, klór-, bróm-, jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, $-OR^7$ általános képletű, $-CO-R^7$ általános képletű, amino-, nitro-, $-NH-CO-R^7$ általános képletű, trifluor-metil-, ciano- vagy olyan (a) általános képletű csoport, amely képletekben

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy trifluor-metilcsoport,

q értéke 0 és 2 közötti egész szám;

R^8 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, fenil-szulfonil-, nitro-, ciano-, $-COO(CH_2)_rR^{10}$, $-CONH(CH_2)_rR^{10}$, $-CO-R^{10}$, $-CH=CHCONHR^{10}$, $-CH_2NR^{10}R^{11}$, $-CH_2NH-CY-(CH_2)_rR^{11}$, $-CH=CH-COOR^{10}$, $-CH=NOR^{10}$, $-CH=NR^{10}$, $-CH_2-NH-CY-(CH_2)_r-R^{11}$ általános képletű, [(trifluor-acetil)-amino]-metil-, (b), (c), (d), (e) vagy (f) általános képletű csoport,

amelyekben

Y jelentése oxigén- vagy nitrogénatom,

Z jelentése oxigénatom vagy $-NH-$ csoport,

R^{10} jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, benzil-, piridil- vagy benzilhidril-csoport,

r értéke 0 és 4 közötti egész szám,

R^{11} jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, piridil- vagy (g) általános képletű csoport,

R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

az R^8 , R^{10} és R^{11} szubsztituensekben lévő benzolgyűrűk még a következő csoportok vagy atomok közül egy vagy kettővel szubsztituáltak lehetnek: amino-, metoxi-, etoxi-csoport, klór-, brómatom, trifluor-metoxi-csoport, fluoratom, metil-, etil-, nitro-, $-COOR^1$ általános képletű, $-CONHR^1$ általános képletű, $-CH_2NHR^1$ általános képletű, [(trifluor-acetil)-amino]-metil-, (acetyl-amino)-metil-, metánszulfonil-amino-, acetyl-amino-, [(trifluor-acetyl)-amino]-csoport;

R^4 és R^5 azonosak vagy különbözők, és jelentésük hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, fluor-, bróm-, jódatom, nitro- és cianocsoport, továbbá olyan anellált benzolgyűrű, amely a fentiekben R^4 és R^5 jelentésére megnevezett csoportok közül kettőig terjedő számút hordozhat —

és tautomer, izomer és enantiomer formáik, valamint fiziológiailag elviselhető sói képezik.

Előnyösek az olyan (I) általános képletű amido-kinoxalindio-

nok, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

n értéke 0,

m értéke 0 és 4 közötti egész szám,

R^2 jelentése elágazó vagy egyenes láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely a következő csoportok és atomok közül legfeljebb kettővel szubsztituált lehet: egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkil-, $-OR^6$ általános képletű, amino-, nitro-, $-NHCOR^6$ általános képletű, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, $-CO_2R^6$ általános képletű csoport, fluor-, klór-, bróm-, jódatom, $-CO-R^6$ vagy $-SO_2R^6$ általános képletű csoport, amely képletekben

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport;

R^3 jelentése (h) általános képletű csoport, amely képletben

q értéke 0 és 2 közötti egész szám,

R^8 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, fenil-szulfonil-, nitro-, ciano-, $COO(CH_2)_rR^{10}$, $-CONH(CH_2)_rR^{10}$, $-CO-R^{10}$, $-CH=CHCONHR^{10}$, $-CH_2NR^{11}R^{11}$, $-CH_2-NH-CY-(CH_2)_rR^{11}$, $-CH=CH-COOR^{10}$, $-CH=NOR^{10}$, $-CH=NR^{10}$, $-CH_2-NH-CY-Z-(CH_2)_rR^{11}$ általános képletű csoport, [(trifluor-acetil)-amino]-metilcsoport, (b), (c), (d), (e) vagy (f) általános képletű csoport, amely képletekben

Y jelentése oxigén- vagy nitrogénatom,

Z jelentése oxigénatom vagy $-NH-$ csoport,

R^{10} jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó

láncú, 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, benzil-,
piridil-, vagy benzilhidril-csoport,

r értéke 0 és 4 közötti egész szám,

R^{11} jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, piridil- vagy
(g) általános képletű csoport; és

az R^8 , R^{10} és R^{11} szubsztituensekben lévő benzolgyűrűk az alábbi csoportok vagy atomok közül még egy vagy kettővel szubsztituáltak lehetnek: amino-, metoxi-, etoxi-csoport, klór-, bróm-, fluoratom, trifluor-metoxi-, metil-, etil-, nitro-, $-COOR^1$, $-CONHR^1$, $-CH_2NHR^1$ általános képletű, [(trifluor-acetil)-amino]-metil-, (acetyl-amino)-metil-, metánszulfonil-amino-, acetyl-amino- vagy (trifluor-acetyl)-amino-csoport; és

R^4 és R^5 azonosak vagy különbözők, és jelentésük hidrogénatom, trifluor-metil-, nitro-, ciano-csoport vagy anellált benzolgyűrű.

Különösen előnyösek az olyan (I) általános képletű amido-kinoxalindionok, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

n értéke 0,

m értéke 0,

R^2 jelentése metil- vagy fenilcsoport, amely egy vagy két egyenes láncú, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált lehet,

R^3 jelentése (h) általános képletű csoport, amely képletben

- q értéke 0,
- R^8 jelentése hidrogénatom, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_r R^{10}$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_r R^{10}$,
 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{10} R^{11}$, $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CY}-(\text{CH}_2)_r R^{11}$, $-\text{CH}=\text{NOR}^{10}$,
 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CY}-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r R^{11}$ általános képletű, [(trifluor-
 -acetyl)-amino]-metil- vagy (b) általános képletű cso-
 port, amely képletekben
- Y jelentése oxigénatom,
- Z jelentése $-\text{NH}-$ csoport,
- R^{10} jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó lán-
 cú, 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, benzil-,
 piridil- vagy benzilhidril-csoport,
- r értéke 0 és 4 közötti egész szám,
- R^{11} jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó lán-
 cú, 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy piridil-
 csoport; és
- az R^8 , R^{10} és R^{11} szubsztituensekben lévő benzolgyűrűk a
 következő csoportok vagy atomok közül még egy vagy
 kettővel szubsztituáltak lehetnek: amino-, metoxi-,
 etoxi-csoport, klór-, bróm-, fluoratom, trifluor-
 -metoxi-, metil-, etil-, nitro-, $-\text{COOR}^1$ vagy
 $-\text{CONHR}^1$ általános képletű csoport; és
- R^4 és R^5 azonosak vagy különbözők és jelentésük hidrogénatom,
 trifluor-metil-csoport vagy egy anellált benzolgyűrű.

Az itt említett N-amido-kinoxalindionok meglepő előnyöket mutatnak a már ismert, fent említett kinoxalindionokhoz képest, különösen jobb hatékonysággal rendelkeznek. Így például a találmány szerinti 29. példa vegyülete (röviden 1-amido-7-pirrolil-

-kinoxalindion) határozottan hatásosabb, mint a legközelebbi rokon származékok egyike, nevezetesen az 1-karbamoil-7-pirrolil-kinoxalindion (lásd az 56. példát az EP 572,852 számú szabadalmi iratban). Ezt alátámasztja J.R. Epperson és társainak [Biorg. & Med. Chemistry Lett. 3, (12), 2801-4 (1993)] az a megállapítása, hogy egy 1-(karbamoil-metil)-kinoxalindion (16. vegyület) hatástalan.

A találmány szerinti 1-amido-kinoxalindionok különböző utakon állíthatók elő.

Olyan (III) általános képletű szubsztituált aromás vegyületeket, amelyekben L jelentése távozó csoport, például halogénatom, metoxi- vagy trifluor-metánszulfoniloxi-csoport, a (IV) általános képletű hidrazinokkal nukleofil szubsztitúció révén a megfelelő (V) általános képletű hidrazino-aromás vegyületekké alakítjuk át [(A) reakcióvázlat]. A (IV) általános képletben Z jelentése amino-védőcsoport, például trifluor-acetil-, acetil-, N-terc-butoxi-karbonil- vagy benzoil-csoport. Az (V) általános képletű vegyületté történő átalakítás oldószerekben, előnyösen poláros oldószerekben, például alkoholokban, acetonitrilben, N,N-dimetil-formamidban és magasabb polialkohol-származékokban, 25 és 150 °C közötti, előnyösen 80 és 150 °C közötti hőmérsékleten bázis, például terciér aminok és kálium-karbonát jelenlétében történik.

Az (V) általános képletű származék aktivált oxálmonosavakkal, például etoxalil-kloriddal reagáltatva a (VI) általános képletű anilinszármazékokhoz vezet. Ezt az amid-képzést ismert eljárásokkal oldószerben, például tetrahidrofuránban, meti-

lén-dikloridban, N,N-dimetil-formamidban vagy piridinben, adott esetben bázis, például trietil-amin, piridin, kálium-karbonát vagy vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával, 0 és 30 °C közötti hőmérsékleten végezzük el. A (VI) általános képletű nitro-anilidnak a (VII) általános képletű kinoxalindionná való redukálását katalitikus úton vagy kémiai úton végezzük el. A katalitikus redukálás poláros oldószerekben, például N,N-dimetil-formamidban, alkoholokban, tetrahidrofuránban történik, palládium/szén, platina/szén vagy hasonló katalizátorok katalitikus mennyiségének jelenlétében, 25 és 100 °C közötti hőmérsékleten. Redukálószerként használhatjuk a hidrogént vagy hidrogénhordozókat, például ammónium-formiátot vagy hidrazint. A kémiai redukálást fémekkel, például vassal és cinkkel vagy fémvegyületekkel, például ón(II)-kloriddal végezzük, poláros oldószerben, például vízben vagy ecetsavban, adott esetben savak, például hidrogén-klorid vagy ecetsav hozzáadásával, 25 és 150 °C, előnyösen 60 és 120 °C közötti hőmérsékleten.

A (VII) általános képletben található Z védőcsoportnak a (VIII) általános képletű 1-amino-kinoxalinhoz vezető lehasítását a védőcsoporttól függően olyan ismert eljárásokkal végezzük, amelyeket Th. Green és társainak „Protective Groups in Organic Synthesis” című, Wiley & Sons, 1991 kiadású könyvének 7. fejezetében sorolnak fel.

Ezt a (VIII) általános képletű amino-származékot $X-CO-L'$ általános képletű [ahol $X = -(NR^1)_n-(CH_2)_m-R^2$] aktivált karbonsav-származékkal reagáltatva a találmány szerinti (Ia) általános képletű amido-származékhoz jutunk el, ahol L' távozó csoportot

jelent, ami például klorid, imidazol, $X-CO-O-$ általános képletű vagy olyan más csoport lehet, amellyel az $X-CO-OH$ általános képletű sav reakcióhoz aktiválható, és amelyek többek között R.C. Larock „Comprehensive Organic Transformations, New York 1989” című könyvének 972. és rákövetkező lapjain sorolnak fel. Ezeket a kapcsolásokat ismert eljárásokkal hajtjuk végre, amelyek például a Houben-Weyl „Methoden der organischen Chemie” sorozat E5 kötetének V. fejezetében találhatók.

Az (I) általános képletű 1-amido-kinoxalinokhoz vezető szintézis az (A) reakcióvázlattal analóg módon olyan (III) általános képletű származékokkal is elvégezhető az (A) reakcióvázlat szerint, amelyeknél az aromás részen még egy R^3 szubsztituens is kötődik. A (VII) általános képletű kinoxalint [lásd a (B) reakcióvázlatot] a szokásos eljárásokkal analóg módon, mint amilyenek például a Houben-Weyl-féle „Methoden der organischen Chemie” című sorozat 10/1 kötetében találhatók, (IX) általános képletű vegyületté nitráljuk. Ennek során nitrálószereket használunk, például kálium-nitrátot vagy salétromsavat 0 és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen kénsav vagy ecetsav jelenlétében.

A Z jelzésű védőcsoportnak a (X) általános képletű vegyülethez vezető lehasítása és az $X-CO-$ általános képletű csoportnak a találmány szerinti (Ib) általános képletű vegyületekhez vezető bejuttatása az (A) reakcióvázlatban szereplő eljárásokkal analóg módon történik (lásd előbb).

A (IX) általános képletű nitro-aromás vegyületet az (A) reakcióvázlat szerinti redukáló lépésekkel (ez a VI → VII jelű lépés) analóg módon lehet a (X) általános képletű anilinszármazék-

ká redukálni. Ezt a (X) általános képletű anilint egy 1,4-dikarbonsav-vegyülettel, például egy (j) általános képletű vegyülettel, borostyánkősav-dialdehid-származékok vagy más, ebből levezethető ciklusos és aciklusos acetálok segítségével a (XI) általános képletű pirrolszármazékokká alakítjuk át. Itt a szokásos eljárásokat alkalmazzuk, mint amilyenek például C. Ferrei „Reaktionen der organischen Synthese” című, Thieme-Verlag, 1978 könyvének 708 f lapján találhatók, azonban előnyös módon ecetsavban 60 és 140 °C közötti hőmérsékleten vagy víz kizárásával, toluol/N,N-dimetil-formamid-elegyekben visszafolyatós hűtő alatti forrási hőmérsékleten. A Z jelzésű védőcsoportnak az eltávolítását és az X-CO- általános képletű csoportnak a (XI) általános képletű vegyületbe történő, az (I) általános képletű, a találmány szerinti kinoxalindionokhoz vezető bejuttatását az (A) reakcióvázlattal analóg módon (ez a VIII → Ib lépés) végezzük.

Az így előállított (I) általános képletű reakciótermékeknél az R⁷-ben igényelt pirrolil-gyűrűnek a szubsztitúcióját alkalmas módon változtatni lehet [(C) reakcióvázlat]. Így például az aldehidet aminokkal végzett redukciós aminálással a találmány szerinti, (I) általános képletű vegyületekké lehet alakítani. A redukatív aminálást általában 5 és 80 °C, előnyösen 10 és 30 °C közötti hőmérsékleten, redukálószerrel, például nátrium-ciano-[trihidridoborát] (III) vagy hidrogénező katalizátorokkal, mint például palládium/szénnel, platina/szénnel vagy Raney-cikkellel együtt használt hidrogén jelenlétében, célszerűen poláros szerves oldószerben, például alkoholokban vagy N,N-dimetil-formamidban végezzük el.

Az (Ic) általános képletű aldehidet szokásos eljárásokkal, például R.C. Larock, „Comprehensive Organic Transformations”, 1989, VCH Publisher könyvének 838. és rákövetkező lapjain találhatókkal, a találmány szerinti, (Id) általános képletű karbonsavvá oxidálhatjuk, az oxidálást előnyösen kálium-permanganáttal, szerves oldószerben, például acetonban, 25 és 60 °C közötti hőmérsékleten kivitelezve. Ezeket az (Id) általános képletű karbonsavakat az (HNR^1R^2) általános képletű aminokkal reagáltatva az (Ie) általános képletű amidokhoz jutunk el. Ezt a kapcsolást ismert eljárásokkal hajtjuk végre, mint amelyeneket például a Houben-Weyl-féle „Methoden der organischen Chemie” sorozat E5 kötetének V. fejezetében sorolnak fel.

Másrészt az így hozzáférhető, (If) általános képletű pirrolil-alkil-aminokat [lásd a (D) reakcióvázlatot] olyan $\text{R}^{11}(\text{CH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ általános képletű savakkal, amelyeket alkalmas módon $\text{R}^{11}(\text{CH}_2)\text{COL}''$ általános képletű vegyületekké — ahol L'' jelentése távozó csoport, például azid, imidazol és mások, amelyeket R.C. Larock, „Comprehensive Organic Transformations”, New York, 1989 könyvének 972. és rákövetkező oldalain sorolnak fel — aktiválunk, a találmány szerinti (Ig) általános képletű amidokká alakíthatjuk. Ezt a kapcsolást ismert eljárásokkal hajtjuk végre, mint amelyeneket például a Houben-Weyl „Methoden der organischen Chemie” sorozat E5 kötetének V. fejezetében találhatók.

A pirrolil-alkil-aminokat izocianátokkal az (Ih) általános képletű karbamidszármazékokká is átalakíthatjuk, amikor az izocianátok helyett HNHR^{10} általános képletű aminokat is használhatunk, amelyeket ismert módon előzetesen foszgénnel vagy analóg

vegyületekkel, például 1,1'-karbonil-diimidazollal [di(1-imidazolil)-ketonnal] reagáltatunk. Ilyen és hasonló eljárásokat írnak le például a Houben-Weyl „Methoden der organischen Chemie” sorozat E4 kötetének 334. és rákövetkező lapjain. Ezeknél az eljárásoknál oldószerrel vagy nélküle dolgozunk, amikor is ez előnyösen N,N-dimetil-formamid, 25 és 150 °C közötti hőmérsékleten.

A találmány szerinti vegyületek a glutamátnak nevezett excitatórikus aminosavnak az antagonistái, különösképpen az NMDA-receptor, az AMPA-receptor és a kainát-receptor glicinkötőhelyének az antagonistái.

Az (I) általános képletű vegyületek farmakológiai hatékonyságát patkány-nagyagyból nyert izolált membránanyagon vizsgáltuk. E célra a membránanyagot a találmány szerinti vegyületek jelenlétében a ^3H -2-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav (^3H -AMPA), a ^3H -glicin vagy a ^3H -kainát radioaktívan jelzett anyagokkal kezeltük, amikor is ezek specifikus receptorokhoz (AMPA-, NMDA- vagy kainát-receptorokhoz) kötődnek. Ezt követően megmérjük a kezelt membránok radioaktivitását szcintillációs számlálással. A megkötődött radioaktivitás alapján meg lehet határozni a megkötött ^3H -AMPA-nak, ^3H -glicinnek vagy ^3H -kainátnak a mennyiségét, illetve ezen radioaktívan jelzett anyagoknak a kiszorított mennyiségét. Az ebből adódó K_i disszociációs állandót (I = inhibitor), amely a találmány szerinti hatóanyag kiszorító hatásának a mértéke, iterációs nemlineáris regressziós analízis segítségével állapítottuk meg, egy IBM-gyártmányú számítógépen végzett statisztikus analízis-rendszerrel (SAR), hasonlóan a P.J. Munson és a D. Rodbard-féle „Ligandum”-programhoz

(Analytical Biochem. 107, 220 (1980), Ligand: Versatile Computerized Approach for Characterization of Ligand Binding Systems = Sokoldalúan használható számítógépen közelítésmód a ligandum-kötő rendszerek jellemzésére).

A következő in vitro vizsgálatokat végeztük:

1. **A ^3H -2-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav (^3H -AMPA) kötődése.**

A membránanyag preparálására frissen kivett patkány-nagy-agyakat a 30 mM α,α,α -trisz(hidroxi-metil)-metil-amin-hidroklorid (TRIS-HCl) és 0,5 mM etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA) tartalmú, 7,4-es pH-jú, „A” jelzésű pufferoldat körülbelül 15-szörös térfogatával elhomogenizáltuk Ultra-TURRAX[®]-keverő segítségével. A szuszpenziót 20 percen át centrifugáltuk 48 000 g-nél. A felülúszó elválasztása után az üledékben lévő, fehérje-tartalmú membránanyagot három alkalommal az „A” jelzésű pufferoldatban szuszpendálva és ezt követő mindenkor 20 perces, 48 000 g értéken végzett centrifugálással mostuk. Ezután a membránanyagot 15-szörös térfogatú, „A” jelzésű pufferoldatban szuszpendáltuk, és 30 percen át 37 °C-on inkubáltuk. Ezt követően a fehérjeanyagot két alkalommal mostuk centrifugálással és szuszpendálással, majd felhasználásig -70 °C-on fagyasztottuk.

A kötődési vizsgálathoz a 37 °C-on felengedett fehérjeanyagot két alkalommal mostuk 48 000 g-nél végzett (20 perces) centrifugálással és ezt követően 50 mM TRIS-HCl, 0,1 M kálium-tiocianát és 2,5 mM kalcium-klorid tartalmú, 7,1-es pH-jú, „B” jelzésű pufferoldatban végzett szuszpendálással. Ezt követően 0,25 mg membránanyagot, 0,1 μCi ^3H -AMPA-t (60 Ci/mmol), valamint az

(I) általános képletű vegyületet feloldottuk 1 ml „B” jelzésű pufferoldatban, és 60 percen át jégen inkubáltuk. Az inkubált oldatot leszűrtük egy olyan CF/B-szűrőn (Whatman-gyártmányú), amelyet előtte legalább 2 órán át kezeltünk 0,5 %-os vizes poli(etilén-imin)-oldattal. Ezután a membránmaradékot 5 ml hideg „B” jelzésű pufferoldattal mostuk a kötött és a szabad ^3H -AMPA elválasztása céljából. A membránanyagban kötött ^3H -AMPA radioaktivitásának szcintillációs számlálással történő mérése után meghatároztuk a K_i -értéket a kiszorítási görbék regressziós analízissel való kiértékelése útján.

Az 1-(benzoil-amino)-7-(1-pirrolil)-6-(trifluor-metil)-(1H,-4H)-kinoxalin-2,3-dion (29. példa) és az 1-(benzoil-amino)-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion (1. példa) esetében 10 μm alatti K_i -értéket állapítottunk meg, és ezért mindkét vegyület hatékonyabb, mint az EP 572,852 számú szabadalmi irat szerinti 56. példabeli anyag, valamint a 4. oldal 24. sorában említett 16 jelzésű vegyület.

2. A ^3H -glicin kötődése.

A membránok preparálásához a ^3H -glicin kötődésének vizsgálatához frissen kivett patkány-hippocampusokat 10-szeres térfogatú preparáló pufferben (50 mM TRIS-HCl, 10 mM EDTA) Potter-homogenizátorban elhomogenizáltunk. A homogenátot 20 percen át 48 000 g-nél centrifugáltuk. A felülúszót elöntöttük, és az üledékben maradt membránokat újrassuszpendálással és 48 000 g-nél végzett centrifugálással (mindenkor 20 percen át) 2 alkalommal mostuk. Az újrassuszpendált membránokat folyékony nitrogénben lefagyaszt-

tottuk, majd 37 °C-on újra felengedtük. Ismételt mosási lépést követően a membránsuszpenziót 15 percen át 37 °C-on rázatott vízfürdőben inkubáltuk. 4 további mosási lépést követően (mindenkor 20 perces centrifugálás 48 000 g-nél és újraszuspendálás a preparáló pufferben) a membránokat további felhasználásig -70 °C-on fagyasztottuk.

A lefagyasztott membránokat 37 °C-on felengedtük, és 2 alkalommal mostuk 48 000 g-nél végzett (20 perces) centrifugálással és rákövetkező kötődési pufferes (50 mM TRIS-HCl, 7,4-es pH; 10 mM magnézium(II)-klorid) újraszuspendálással. Az inkubációs elegy 0,25 mg fehérjét (membránok), 25 nM ^3H -glicint (16 Ci/mmol) és a vizsgálandó vegyületeket tartalmazta összesen 0,5 ml kötődési pufferben. A nonspecifikus kötődést 1 mM glicin hozzáadásával határoztuk meg. 60 perces, 4 °C-on végzett inkubálás után a kötött és a szabad ligandumot GF/B jelzésű szűrőn át végzett szűréssel és rákövetkező körülbelül 5 ml-es jéghideg kötődési pufferrel végzett mosással elválasztottuk. A szűrőkön maradt radioaktivitást folyadékszintillációs számlálással határoztuk meg. A kiszorítási görbékből egy iteratív nemlineáris illesztőprogram segítségével vagy a Cheng és Prusoff-féle egyenletnek megfelelően kiszámítottuk a disszociációs állandókat.

3. A ^3H -kainát kötődése.

A ^3H -kainát-kötődés vizsgálatához szükséges membránok preparálásához frissen kivett patkány-nagyagyakat a preparáló puffernek (30 mM TRIS-HCl, 7,4-es pH, 0,5 mM EDTA), 15-szörös térfogatával Ultra-Turrax® segítségével elhomogenizáltunk. A

homogenizátumot 48 000 g-nél 20 percen át centrifugáltuk. A felülúszót elöntöttük, és az üledékben maradt membránokat a preparálópufferben való újraszuszpendálással és 48 000 g-nél végzett centrifugálással) (mindenkor 20 percig) összesen 3 alkalommal mossuk. A harmadik mosási lépés után a membránokat 37 °C-on inkubáljuk. Rákövetkezően a membránokat 2 alkalommal centrifugálással és újraszuszpendálással mossuk, majd további felhasználásig -70 °C-on fagyasztjuk.

A lefagyasztott membránokat 37 °C-on felengedjük, a kötődési pufferben (50 mM TRIS-HCl, 7,4-es pH) szuszpendáljuk, és 20 percig 48 000 g-nél centrifugáljuk. Az üledékben maradó membránokat a kötődési pufferben ismét újraszuszpendáljuk. Az inkubációs elegy 0,25 mg fehérjét (membránok), 0,058 µCi (58 Ci/mmol) ³H-kainátot és a vizsgálandó vegyületeket tartalmazza összesen 1 ml kötődési pufferben. A nonspecifikus kötődést 0,1 mM glutamát jelenlétében határoztuk meg. 60 perces, jeges közegben végzett inkubálás után a kötött és a szabad ligandumot CF/B jelű szűrőn való szűréssel és rákövetkező 5 ml jéghideg kötődési pufferes mosással elválasztottuk. A CF/B jelű szűrőket előzetesen legalább 2 órán át 0,5 %-os poli(etilén-imin)-oldattal kezeltük. A kiszorítási görbéknek a kiértékelését, illetve a disszociációs állandóknak a kiszámítását nemlineáris illesztő programmal vagy a Cheng és Prusoff-féle egyenlettel végeztük.

A találmány szerinti, (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók az ember- és állatgyógyászatban és neurodegeneratív megbetegedéseknek és a központi idegrendszer neurotoxikus zavarainak kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására, továbbá

epilepsziaellenes, anxiolitikus és depresszióellenes hatású szerek előállítására használhatók.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények a szokásos gyógyszer-segédanyagokon kívül tartalmazzák az (I) általános képletű vegyületek terápiásan hatékony mennyiségét. A helyi, külső alkalmazásra, például hintőporokban és kenőcsökben, a hatóanyagok a szokásos koncentrációkban lehetnek jelen. Rendszerint a hatóanyagok 0,0001 és 1 tömeg-% közötti, előnyösen 0,001 és 0,1 tömeg-% közötti mennyiségben vannak jelen.

Belsődleges alkalmazásnál a készítményeket egyszeri adagokban juttatjuk be. Egyszeri adagként testtömeg-kg-ra vonatkoztatva 0,1 és 100 mg közötti mennyiségeket juttatunk be. A készítményeket naponként egy vagy több dózisban adhatjuk be, a megbetegedés fajtájától és súlyosságától függően.

A kívánt alkalmazásmódnak megfelelően a találmány szerinti gyógyszerkészítmények a hatóanyagon kívül a szokásos vivőanyagokat és hígítószerkeket tartalmazzák. A helyi, külső felhasználáshoz gyógyszerészeti technikai segédanyagokat használhatunk fel, például etanolt, izopropil-alkoholt, etoxilezett ricinusolajat, etoxilezett hidrogénezett ricinusolajat, poliakrilsavat, poli(etilén-glikol)-t, poli(etilén-glikol)-sztearátot, etoxilezett zsíralkoholokat, paraffinolajat, vazelint és lanolint. Belsődleges alkalmazáshoz alkalmas például a tejcukor, a propilén-glikol, az etanol, a keményítő, a talkum és a poli(vinil-pirrolidon).

Ezen túlmenően antioxidáns-hatású szerek, mint a tokoferol és butilezett hidroxianizol, valamint a butilezett hidroxil-

-toluol, izjavító segédanyagok, stabilizáló, emulgeáló és sikosító hatású szerek jelen lehetnek.

A hatóanyagon kívül a készítményben lévő anyagoknak, valamint a gyógyszerészeti készítmény előállításánál használt anyagoknak toxikológiai szempontból ártalmatlannak és a mindenkori hatóanyaggal kompatibilisnek kell lenniök.

A gyógyszerkészítményeket különböző alkalmazásmódokkal juttathatjuk be, úgymint szájon át, parenterális, szubkután, intraperitoneális és helyi módon. Így lehetségesek az olyan gyógyszeralakok, mint a tabletták, az emulziók, az infúziós és injekciós oldatok, paszták, kenőcsök, gélek, krémek, lemosószerek, hintőporok és permetek.

Példák

1. példa:

1-(Benzoil-amino)-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion előállítása

a) N'-[2-nitro-4-(trifluor-metil)-fenil]-benzil-hidrazid:

100 g (0,44 mol) 4-klór-3-nitro- α,α,α -trifluor-toluolt, 31 g (0,22 mol) kálium-karbonátot és 90 g (0,66 mol) benzhidrazidot 450 ml N,N-dimetil-formamid/víz (8:1) elegyben 3 órán át 110 °C-on melegítünk. Ezután az elegyet 5 liter jeges vízbe öntjük. A kivált csapadékot leszívátjuk, nagy mennyiségű vízzel mossuk, és szárítjuk. Kitermelés: 133 g (93 %), olvadáspont: 200-201 °C. Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 7,3 (1H); 7,5-7,7 (3H); 7,9 (1H); 8,0 (2H); 8,4 (1H); 9,9 (1H); és 11,0 (1H) ppm.

b) 1-(Benzoil-amino-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-
-2,3-dion

130 g (0,43 mol) a) pont szerint kapott terméket és 110 ml (0,8 mol) 1300 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldott trietil-amint 0 °C-on reagáltatunk 47 ml (0,44 mol) etoxalil-klorid 200 ml tetrahidrofuránnal készített, cseppenként hozzáadott oldatával. 30 perc elteltével az elegyet leszűrjük, és a szűrletet vákuumban besűrítjük.

A maradékot (körülbelül 190 g) 2000 ml ecetsavval feloldjuk, és visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Ezután óvatosan 90 g (1,6 mol) vasport adunk hozzá, majd melegen szűrjük. A kihűlt szűrletből a termék kikristályosodik, amit leszívunk, és vízzel mosunk. Kitermelés: 101 g (81 %), olvadáspont: 270 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum: (D_6 -DMSO): δ = 7,4-7,8 (6H); 8,1 (2H) és körülbelül 12,5 (széles) ppm.

2. példa:

7-Nitro-1-[(3-nitro-benzoil)-amino]-6-(trifluor-metil)-
(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

180 g (0,52 mol) 1. példa szerinti vegyületet feloldunk 1000 ml tömény kénsavban, és 0 °C-on részletekben hozzáadunk 104,2 g (1,04 mol) kálium-nitrátot. Az elegyet 1 órán át 0 °C-on kevertjük. Ezután az elegyet jégre öntjük, a kiváló csapadékot leszívunk, majd metanolból átkristályosítjuk. Kitermelés: 161 g (73 %), olvadáspont: 197-199 °C.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 7,7 (1H); 8,3

(1H); 8,45 (1H); 8,5 (1H); 8,9 (1H) és 12,5 (széles) ppm.

3. példa:

7-Nitro-1-[(trifluor-acetil)-amino]-6-(trifluor-metil)-
-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion előállítása

a) 1-Amino-7-nitro-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-
-dion

64 g (0,15 mol) 2. példa szerinti vegyületet hozzáadunk 275 ml 90 %-os kénsavhoz, és 3 órán át 80 °C-on tartjuk. Ezután a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, és vákuumban besűrítjük. Kitermelés: 32,3 g (77 %), olvadáspont: 250 °C felett. Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 6,0 (2H); 7,6 (1H); 8,35 (1H) és 12,5 (széles) ppm.

b) 7-Nitro-1-[(trifluor-acetil)-amino]-6-(trifluor-metil)-
-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

2,0 g (6,9 mmol) a) pont szerint kapott termék 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához cseppenként hozzáadunk 0 °C-on 1,1 ml (7,6 mmol) 10 ml tetrahidrofuránban oldott trifluor-ecetsavanhidridet. Az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezt követően vákuumban besűrítjük. Kitermelés: 2,3 g (89 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 7,7 (1H); 8,2 (1H) és körülbelül 12,7 (széles) ppm.

4. példa:

7-Amino-1-[(trifluor-acetil)-amino]-6-(trifluor-metil)-
-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

2,1 g g (5,4 mmol) 3. példa szerinti vegyületet 300 ml tetrahidrofurán/metanol (1:1) elegyben feloldva 0,5 g palládium/szén (10 %-os) jelenlétében hidrogénezünk. Ezután szűrjük, és a szűrletet vákuumban besűrítjük. Kitermelés: 2,0 g (96 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 4,5 (2H); 6,7 (1H); 7,1 (1H); körülbelül 8,9 (széles, 1H) és körülbelül 12,7 (széles) ppm.

5. példa:

7-(2,5-Dimetil-1-pirrolil)-1-[(trifluor-acetil)-amino]-6-
-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

14,0 g (39,3 mmol) 4. példa szerinti vegyületet 300 ml ecetsavban oldva 80 °C-ra melegítünk. Rákövetkezően 4,5 g (39,3 mmol) 2,5-hexándiont adunk hozzá. 20 perc elteltével lehűtjük, és az egész elegyet vákuumban besűrítjük. Kitermelés: 13,1 g (77 %).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 1,7 (6H); 5,8 (2H); 7,0 (1H); 7,6 (1H) és körülbelül 12,3 (széles) ppm.

6. példa:

7-(1-Pirrolil)-1-[(trifluor-acetil)-amino]-6-(trifluor-me-
til)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

13,0 g (36,5 mmol) 4. példa szerinti vegyületet és 4,8 g

(36,5 mmol) 2,5-dimetoxi-tetrahidrofuránt az 5. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 11,9 g (81 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 6,7 (2H); 6,9 (2H); 7,4 (1H); 7,6 (1H); és körülbelül 12,5 (széles) ppm.

7. példa

1-(Acetil-amino)-7-(1-pirrolil)-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-
-kinoxalin-2,3-dion előállítása

a) 1-Amino-7-(1-pirrolil)-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

11 g (27,1 mmol) 6. példa szerinti vegyületet 150 ml etanolban feloldunk, és 17,1 g (54,2 mmol) bárium-hidroxid—víz (1/8) 200 ml vízzel készített oldatával reagáltatjuk. Az egész elegyet szobahőmérsékleten 16 órán át kevertetjük. Ezután 2 M sósav-oldattal semlegesítjük, és rákövetkezően a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, és vákuumban besűrítjük. Kitermelés: 6,6 g (80 %).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 6,6 (2H); 6,9 (2H); 7,4 (1H); 7,65 (1H); és körülbelül 12,5 (széles) ppm.

b) 1-(Acetil-amino)-7-(1-pirrolil)-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

1,0 g (3,2 mmol) a) szerint kapott vegyületet és 0,4 ml (3,6 mmol) ecetsavanhidridet 20 ml ecetsavban 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk. Ezután az egész elegyet vákuumban besűrítjük, és kromatográfiás úton (futtatóközeg: toluol/aceton/ecetsav 10/10/1 arányú elegye) tisztítjuk. Kitermelés: 0,83 g (74 %),

olvadáspont: 185 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 2,1 (3H); 6,2 (2H); 6,8 (2H); 7,2 (1H); 7,6 (1H); 11,1 (1H) és körülbelül 12,5 (széles) ppm.

8. példa:

1-(acetil-amino)-7-(2,5-dimetil-1-pirrolil)-6-trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion előállítása

a) 1-Amino-7-(2,5-dimetil-1-pirrolil)-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

12,7 g (29,2 mmol) 5. példa szerinti vegyületet 250 ml 0,5 M sósavoldatban 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetünk. Ezután hígított nátriumhidroxid-oldat hozzáadásával semlegesítjük, és az egész elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, és vákuumban besűrítjük. A maradékot kromatográfiás úton (futtatószer: toluol/aceton/ecetsav 10/10/1 arányú elegye) tisztítjuk. Kitermelés: 7,2 g (74 %). A terméket közvetlenül továbbreagáltatjuk.

b) 1-(Acetil-amino)-7-(2,5-dimetil-1-pirrolil)-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

1,3 g (3,8 mmol) a) pont szerint kapott terméket és 0,4 ml (4,2 mmol) ecetsavanhidridet 50 ml ecetsavban 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk. Ezután vákuumban besűrítjük, és a maradékot dietil-éterrel elegyítjük. A terméket leszívátjuk. Kitermelés: 1,4 g (96 %). Olvadáspont: 150 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 1,8 (3H); 1,85 (3H); 2,1 (3H); 5,8 (2H); 7,2 (1H); 8,7 (1H); 11,1 (1H) és kö-

rülbelül 12,5 (széles) ppm.

9. példa:

1-(Benzoil-amino)-7-nitro-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

2,0 g (6,7 mmol) 3a) példa szerint kapott terméket és 3,1 g (13,4 mmol) benzoesavanhidridet 10 percen át 110 °C-on melegítünk, amikor is a reakcióelegy kikristályosodik. Lehűtés után az elegyet dietil-éterrel kezeljük, és leszívátjuk. Kitermelés: 2,4 g (89 %), olvadáspont: 196-197 °C.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 7,5-7,8 (4H); 8,0 (2H); 8,1 (1H); 12 (1H) és 12,8 (széles) ppm.

10. példa:

N-[7-Nitro-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion-1-il]-N'-fenil-karbamid

2,3 g (7,9 mmol) 3a. példa szerint kapott terméket, 1,0 g (8,7 mmol) fenil-izocianátot és egy spatulahegynyi 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint 10 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban 90 percig 130 °C-on melegítünk. Lehűtés után a reakcióelegyet etil-acetát és víz között megosztjuk, a szerves fázist szárítjuk, és vákuumban besűrítjük. A maradékot metilén-diklorid/pentán elegyből átkristályosítjuk. Kitermelés: 1,8 g (57 %), olvadáspont: 240 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 7,0 (1H); 7,3 (2H); 7,4 (2H); 7,7 (1H); 8,2 (1H); 9,3 (széles, 1H); 9,5 (1H) és körülbelül 12,7 (széles) ppm.

11. példa:

7-Amino-1-(benzoil-amino)-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

2,2 g (5,6 mmol) 9. példa szerinti terméket 200 ml metanolban feloldunk, és 0,5 g palládium/szén (10 %-os) hozzáadása után hidrogénezzük. Ezután szűrjük, és a szűrletet vákuumban besűrítjük. Kitermelés: 1,9 g (94 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 5,6 (2H); 6,7 (1H); 7,3 (1H); 7,5-7,8 (3H); 8,0 (2H); 11,7 (1H) és körülbelül 12,2 (széles) ppm.

12. példa:

N-[7-Amino-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion-1-il] -N'-fenil-karbamid

1,5 g (3,7 mmol) 10. példa szerinti vegyülethez 50 ml ecetsavban oldva körülbelül 120 °C-on (visszafolyató hűtőre kapcsolva) 1,2 g (22 mmol) vasport adunk hozzá részletekben. Ezután lehűtjük, és a csapadékot leszívátjuk. A szűrletet vákuumban besűrítjük, és az így kapott csapadékot dietil-éterrel kezeljük. Az így kapott terméket leszívátjuk. Kitermelés: 1,3 g (94 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 5,6 (2H); 6,95 (1H); 7,0 (1H); 7,1-7,5 (5H); 8,4 (1H); 8,8 (1H) és körülbelül 12,2 (széles) ppm.

13. példa:

1-[(Fenil-acetil)-amino] -7-nitro-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-
-kinoxalin-2,3-dion

3,0 g (10,3 mmol) 3a. példa szerinti vegyületet és 4,9 g (20,6 mmol) fenil-ecetsavanhidridet a 9. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 3,6 g (86 %), olvadáspont: 232-233 °C.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 3,8 (2H); 7,1-7,5 (5H); 7,7 (1H); 7,9 (1H); 11,5 (1H) és 12,8 (1H) ppm.

14. példa:

7-Nitro-1-[(2-tolil-acetil)-amino] -6-(trifluor-metil)-(1H,-
4H)-kinoxalin-2,3-dion

4,9 g (20,6 mmol) 2-tolil-ecetsavanhidridet és 3,0 g (10,3 mmol) 3a. példa szerinti vegyületet a 9. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 4,1 g (97 %), olvadáspont: 253-254 °C.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,4 (3H); 7,3-7,5 (3H); 7,6-7,8 (2H); 8,1 (1H); 11,8 (1H) és 12,9 (széles) ppm.

15. példa:

1-[(4-Metoxi-benzoil)-amino] -7-nitro-6-(trifluor-metil)-
-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

5,8 g (19,3 mmol) 4-metoxi-benzoesavanhidridet és 2,8 g (9,7 mmol) 3a. példa szerinti vegyületet a 9. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 3,2 g (77 %), olvadáspont: 240 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 3,9 (3H); 7,1 (2H); 7,7 (1H); 8,05 (2H); 8,1 (1H); 11,8 (széles) és körülbelül

12,7 (széles) ppm.

16. példa:

7-Nitro-6-(trifluor-metil)-1-([4-(trifluor-metil)-benzoil] -
-amino) - (1H, 4H) -kinoxalin-2,3-dion

2,7 g (9,5 mmol) 3a. példa szerinti vegyületet és 3,8 g (9,5 mmol) 4-(trifluor-metil)-benzoesavanhidridet a 9. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 3,9 g (91 %), olvadáspont: 230 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 7,7 (1H); 8,0 (2H); 8,75 (3H); 12,2 (1H) és 12,9 (1H) ppm.

17. példa:

1-(Benzoil-amino)-7-(3-formil-1-pirrolil)-6-(trifluor-me-
til) - (1H, 4H) -kinoxalin-2,3-dion

1,8 g (4,9 mmol) 11. példa szerinti vegyületet és 0,8 g (4,9 mmol) 2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofurán-karbaldehydet 40 ml ecetsavban 30 percen át visszafolyató hűtő alatt forralunk. Ezután vákuumban besűrítjük, és a maradékot kromatográfiás úton (futtató szer: toluol/aceton/ecetsav 40/40/1 arányú elegye) tisztítjuk. Kitermelés: 2,0 g (91 %), olvadáspont: 210 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 6,6 (1H); 7,1 (H); 7,5-7,75 (5H); 7,8 (1H); 8,0 (2H); 9,75 (1H); 11,8 (széles) és 12,8 (széles) ppm.

18. példa

N-[7-(3-Formil-1-pirrolil)-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-ki-
noxalin-2,3-dion-1-il] -N'-fenil-karbamid

1,1 g (2,9 mmol) 12. példa szerinti vegyületet és 0,46 g (2,9 mmol) 2,5-dimetoxi-tetrahidrofuran-3-karbaldehydet a 17. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 1,05 g (81 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 6,6 (1H); 6,9-7,1 (2H); 7,3 (2H); 7,4 (2H); 7,6 (1H); 7,7 (1H); 7,8 (1H); 9,2 (széles); 9,4 (széles); 9,8 (1H) és körülbelül 12,7 (széles) ppm.

19. példa:

1-(benzoil-amino)-7-{ 3-[(4-piperazin-1-il)-metil] -pirrol-1-il} -6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

1,3 g (2,9 mmol) 17. példa szerinti vegyületet, 1,0 g (5,9 mmol) 4-benzil-piperazint és 0,35 g (5,9 mmol) ecetsavat 1/1-arányú N,N-dimetil-formamid/etanol elegyben feloldunk, és szobahőmérsékleten részletekben 0,18 g (2,9 mmol) nátrium-ciano-[trihidrido-borát] -(III)-ot adunk hozzá. 16 órás kevertetés után az elegyet vákuumban besűrítjük, és a maradékot etil-acetát és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk, és kromatográfiás úton (futtatószer: toluol/metanol/N,N-dimetil-formamid/ecetsav 10/7/1/1 arányú elegye) tisztítjuk. Kitermelés: 0,83 g (47 %), olvadáspont: 199-201 °C.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,3-2,6 (8H);

3,4 (4H); 6,1 (1H); 6,75 (1H); 6,8 (1H); 7,2-7,4 (6H); 7,5 (2H);
7,6 (1H); 7,65 (1H); 8,0 (2H) és körülbelül 12 (széles) ppm.

20. példa:

1-(Benzoil-amino)-7-[3-(N-benzil-amino-metil)-pirrol-1-il]-
-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

1,3 g (2,9 mmol) 17. példa szerinti vegyületet és 0,31 g
(2,9 mmol) benzil-amint a 19. példa analógiájára reagáltatunk.
Kitermelés: 0,6 g (39 %), olvadáspont: 235 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 3,4-3,6 (4H);
6,2 (1H), 6,75 (1H); 6,8 (1H); 7,2-7,4 (6H); 7,5 (2H); 7,6 (1H);
7,7 (1H); 8,0 (2H); és körülbelül 12 (széles) ppm.

21. példa:

7-Amino-1-[(fenil-acetil)-amino]-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-
-kinoxalin-2,3-dion

3,4 g (8,3 mmol) 13. példa szerinti vegyületet a 12. példa
analógiájára 2,8 g (49,9 mmol) vasporral redukálunk. Kitermelés:
2,3 g (75 %), olvadáspont: 200 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 3,75 (2H); 5,6
(2H); 6,7 (1H); 7,2-7,5 (6H); körülbelül 11,3 (1H) és körülbelül
12 (széles) ppm.

22. példa:

7-Amino-1-[(2-metil-benzoil)-amino]-6-(trifluor-metil)-(1H,-
4H)-kinoxalin-2,3-dion

3,6 g (8,8 mmol) 14. példa szerinti vegyületet a 12. példa

analógiájára 3 g (53 mmol) vasporral redukálunk. Kitermelés: 2,9 g (88 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 2,5 (3H); 5,7 (2H); 6,9 (1H); 7,3 (1H); 7,3-7,6 (3H); 7,8 (1H); 11,5 (széles) és 12 (széles) ppm.

23. példa:

7-Amino-1-[(4-metoxi-benzoil)-amino]-6-(trifluor-metil)-
-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

2,7 g (6,4 mmol) 15. példa szerinti vegyületet a 12. példa analógiájára 2,1 g (38,2 mmol) vasporral redukálunk. Kitermelés: 2,3 g (92 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 3,9 (3H); 5,6 (2H); 6,8 (1H); 7,1 (2H); 7,25 (1H); 8,0 (2H); 11,5 (széles) és 12,0 (széles) ppm.

24. példa:

7-Amino-6-(trifluor-metil)-1-[[4-(trifluor-metil)-benzoil]-
-amino]-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

3,7 g (8,0 mmol) 16. példa szerinti vegyületet a 12. példa analógiájára 2,7 g (48,0 mmol) vasporral redukálunk. Kitermelés: 2,7 g (80 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 5,6 (2H); 6,8 (1H); 7,3 (1H); 8,0 (2H); 8,25 (2H); 12,0 (1H) és 12,2 (1H) ppm.

25. példa:

1-[(Fenil-acetil)-amino]-7-(3-formil-pirrol-1-il)-6-(tri-fluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

2,1 g (5,6 mmol) 21. példa szerinti vegyületet és 0,9 g (5,6 mmol) 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurán-3-karbaldehydet a 17. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 1,5 g (61 %), olvadáspont: 212-214 °C.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 3,7 (2H); 6,6 (1H); 7,0 (1H); 7,1-7,4 (6H); 7,6 (1H); 7,7 (1H); 9,8 (1H); 11,5 (széles) és 12,5 (széles) ppm.

26. példa:

7-(3-Formil-1-pirrolil)-1-[(2-metil-benzoil)-amino]-6-(tri-fluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

2,7 g (7,1 mmol) 22. példa szerinti anyagot és 1,2 g (7,1 mmol) 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurán-3-karbaldehydet a 17. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 2,5 g (77 %), olvadáspont: 188-190 °C.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,4 (3H); 6,6 (1H); 7,1 (1H); 7,3-7,5 (3H); 7,6 (1H); 7,7 (2H); 7,8 (1H); 9,8 (1H); körülbelül 11,5 (széles) és körülbelül 12,7 (széles) ppm.

27. példa:

7-(3-Formil-1-pirrolil)-1-[(4-metoxi-benzoil)-amino]-6-(tri-fluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

2,1 g (5,3 mmol) 23. példa szerinti vegyületet és 0,9 g (5,3 mmol) 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurán-3-karbaldehydet a 17. példa

analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 2,3 g (92 %), olvadáspont: 200 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 3,8 (3H); 6,6 (1H); 7,0-7,1 (3H); 7,6 (1H); 7,7 (1H); 7,8 (1H); 8,0 (2H); 9,7 (1H); 11,7 (széles) és 12,7 (széles) ppm.

28. példa:

7-(3-Formil-1-pirrolil)-6-(trifluor-metil)-1-[[4-(trifluor-metil)-benzoil]-amino]-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

2,5 g (5,8 mmol) 24. példa szerinti vegyületet és 0,93 g (5,8 mmol) 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurán-3-karbaldehidet a 17. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 2,6 g (89 %), olvadáspont: 230 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 6,6 (1H); 7,1 (1H); 7,6-7,9 (3H); 8,0 (2H); 8,3 (2H); 9,7 (1H) és körülbelül 12 (széles) és körülbelül 12,8 (széles) ppm.

29. példa:

1-(Benzoil-amino)-7-(1-pirrolil)-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

1,4 g (3,8 mmol) 11. példa szerinti vegyületet és 0,51 g (38,4 mmol) 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurán-3-karbaldehidet a 17. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 1,1 g (70 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 6,2 (2H); 6,9 (2H); 7,3 (1H); 7,5-7,8 (4H); 8,0 (2H) és körülbelül 12 (széles) ppm.

30. példa:

1-(Benzoil-amino)-7-{ 3-[(benzoil-amino)-metil] -1-pirrolil} -
-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion előállítása

a) N-(2,5-dimetoxi-tetrahidrofurán-2-il-metil)-benzoesavamid

10 g (62 mmol) 2-(amino-metil)-2,5-dimetoxi-tetrahidrofuránt és 17 ml (123 mmol) trietil-amint 100 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk. 0 °C-on hozzácsepegtetünk 7,2 ml (62 mmol) benzoil-kloridot, és 1 órán át 0 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban besűrítjük. Így 17 g nyerstermékhez jutunk, amit azonnal továbbreagáltatunk.

b) 1-(Benzoil-amino)-7-{ 3-[(benzoil-amino)-metil] -1-pirro-
-lil} -6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

1,5 g (4,1 mmol) 11. példa szerinti vegyületet és 1,2 g (4,5 mmol) fenti a) pont szerinti terméket 5 percig 70 ml ecetsavval visszafolyató hűtő alatt forralunk. Ezután vákuumban bepároljuk, és a kapott olajat tetrahidrofurán/dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Kitermelés: 1,2 g (54 %), olvadáspont: 190 °C felett (bomlik).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 4,4 (2H); 6,2 (1H); 6,8 (2H); 7,3 (1H); 7,4-8,0 (11H); 8,8 (1H) és körülbelül 12 (széles) ppm.

31. példa:

1-(Benzoil-amino)-7-{ 3-[(trifluor-acetil)-amino-metil] -1-
-pirrolil} -6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

a) N-(2,5-Dimetoxi-tetrahydrofuran-3-il-metil)-trifluor-acetamid előállítás

50 g (0,31 mol) 2,5-dimetoxi-tetrahydrofuran-3-karbaldehydet, 31,7 g (0,31 mol) trietil-amint és kevés 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint 300 ml vízmentes dietil-éterben feloldunk, és 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 100 ml vízmentes dietil-éterben oldott 65,1 g (0,31 mol) trifluor-ecetsav-anhidridet. További 1 órán át kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet vízzel mossuk, szárítjuk, és vákuumban besűkítjük. Így 70,5 g szennyezett termékhez jutunk, amelyet minden további tisztítás nélkül reagáltatunk.

b) 1-(Benzoil-amino)-7-{3-[(trifluor-acetil)-amino-metil]-1-pirrolil}-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

3,0 g (8,2 mmol) 11. példa szerinti vegyületet és 2,1 g (8,2 mmol) a fenti a) pont szerint kapott terméket 10 percig 100 ml ecetsavban visszafolyató hűtő alatt forralunk. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot dietil-éter/petrol-éter elegyből átkristályosítjuk. Kitermelés: 4,0 g (91 %), olvadáspont: 146-149 °C.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 4,25 (2H); 6,2 (1H); 6,8 (2H); 7,3 (1H); 7,5-7,8 (4H); 8,0 (2H); 9,75 (1H); 11,8 (1H) és 12,7 (széles) ppm.

32. példa:

7-[3-(Amino-metil)-1-pirrolil]-1-(benzoil-amino)-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

3,5 g (6,5 mmol) 31. példa szerinti vegyületet 35 ml tetra-

hidrofuránban feloldunk, és hozzáadunk 50 ml vízben oldott 0,47 g (19,5 mmol) lítium-hidroxidot, majd az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután a tetrahidrofuránt vákuumban elpárologtatjuk, és a kapott vizes fázist 1 M hidrogén-klorid-oldattal semlegesítjük. A kivált csapadékot leszívátjuk. Kitermelés: 2,4 g (84 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 4,25 (2H); 6,2 (1H); 6,8 (2H); 7,3 (1H); 7,5-7,8 (4H); 8,0 (2H); 9,8 (1H); 11,8 (1H) és 12,8 (széles) ppm.

33. példa:

N-[1-[1-(Benzoil-amino)-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion-7-il]-pirrol-3-il]-metil]-N'-fenil-karbamid

1,1 g (2,5 mmol) 32. példa szerinti vegyületet, 0,33 g (2,7 mmol) fenil-izocianátot és egy spatulahegynyi 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint 25 ml N,N-dimetil-formamidban 15 percen át 120 °C-on melegítünk. Ezután vákuumban besűrítjük, és a maradékot metilén-diklorid/dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Kitermelés: 1,1 g (79 %), olvadáspont: 190 °C felett (bomlik).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 4,1 (2H); 6,2 (1H); 6,25 (1H); 6,7-6,9 (3H); 7,1-7,8 (9H); 8,0 (2H); 8,4 (1H) és körülbelül 12,2 (széles) ppm.

34. példa:

1-[(2-Metil-benzoil)-amino]-7-{3-[(trifluor-acetil)-amino-metil]-1-pirrolil}-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

8 g (21,1 mmol) 22. példa szerinti vegyületet és 6,5 g (25,3 mmol) 31a. példa szerinti terméket 200 ml ecetsavban 110 °C-on melegítünk. 30 perc elteltével hozzáadunk még 3,3 g (12,6 mmol) 31a. példa szerinti anyagot, és további 15 percen át melegítjük. Ezután az egész reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, és a csapadékot etil-acetátban feloldjuk, szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel kezeljük és leszívátjuk. Kitermelés: 10,1 g (87 %), olvadáspont: 240-243 °C (bomlik).
Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,4 (3H); 4,25 (2H); 6,1 (1H); 6,8 (2H); 7,2-7,7 (6H); 9,8 (1H) és körülbelül 11,6 (széles) ppm.

35. példa:

7-[3-(Amino-metil)-1-pirrolil]-1-[(2-metil-benzoil)-amino]-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

9,5 g (17,1 mmol) 34. példa szerinti vegyületet 1,2 g (50,1 mmol) lítium-hidroxiddal a 32. példa analógiájára hidrolizálunk. Kitermelés: 7,0 g (89 %), olvadáspont: 300 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,3 (3H); 3,9 (2H); körülbelül 5,5 (2H); 6,3 (1H); 6,8 (1H); 7,0 (1H) és 7,1-7,5 (6H) ppm.

36. példa:

N-([1-(1-[(2-Metil-benzoil)-amino]-6-(trifluor-metil)-kinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion-7-il]-pirrol-3-il)-metil]-N'-fenil-karbamid

1,5 g (3,3 mol) 22. példa szerinti vegyületet és 0,5 g (4,2

mmol) fenil-izocianátot a 33. példa analógiájára reagáltatunk.

Kitermelés: 1,1 g (58 %), olvadáspont: 250-252 °C (bomlik).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 2,3 (3H); 4,2 (2H); 6,2 (1H); 6,3 (1H); 6,8 (2H); 7,1-7,5 (9H); 7,6 (2H); 8,4 (1H) és körülbelül 12 (széles) ppm.

37. példa:

N-([1-[1-[(2-Metil-benzoil)-amino]-6-(trifluor-metil)-(1H,-4H)-kinoxalin-2,3-dion-7-il]-pirrol-3-il]-metil)-N'-(4-piridino)-karbamid-acetát

0,45 g (4,8 mmol) 4-amino-piridint és egy spatulahegynyi 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint 100 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban feloldunk, hozzáadunk 0,85 g (5,2 mmol) N,N-karbonil-diimidazolt, és 30 percig szobahőmérsékleten, majd utána további 30 percig 50 °C-on kevertetjük. Ezután hozzáadunk 1,5 g (3,3 mmol) 22. példa szerinti vegyületet, és 1,5 órán át 90 °C-on melegítjük. Lehűtés után az N,N-dimetil-formamidot vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízzel kezeljük. A csapadékot leszívátjuk, és kromatográfiás úton (futtatószer: toluol/acetone/metanol/N,N-dimetil-formamid/ecetsav 10/7/3/1/1 arányú elegye) tisztítjuk. Kitermelés: 0,56 g (30 %), olvadáspont: 252-253 °C (bomlik).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 1,9 (3H, acetát), 2,4 (3H); 4,2 (2H); 6,2 (1H); 6,65 (1H); 6,85 (1H); 7,2 (1H); 7,3 (2H); 7,3-7,5 (3H); 7,6 (2H); 8,3 (2H); 9,0 (1H); és 12,0 (széles) ppm.

38. példa:

7-{ 3-[(4-Benzil-piperazin-1-il) -metil] -pirrol-1-il} -1-[(2-metil-benzoil) -amino] -6-(trifluor-metil) -(1H,4H) -kinoxalin-2,3-dion

2 g (4,4 mol) 26. példa szerinti vegyületet és 1,6 g (9,1 mmol) 4-benzil-piperazint a 19. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 1,7 g (63 %), olvadáspont: 280-282 °C.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,4 (3H); 3,2-3,8 (10H); 4,2 (2H); 6,5 (1H); 7,0 (1H); 7,2 (1H); 7,25-7,9 (11H); 11,6 (1H); 12 (széles) és 12,8 (1H) ppm.

39. példa:

7-(3-Karboxi-1-pirrolil) -1-[(2-metil-benzoil) -amino] -6-(trifluor-metil) -(1H,4H) -kinoxalin-2,3-dion

2,0 g (4,4 mmol) 26. példa szerinti vegyületet és 0,7 g (2,6 mmol) 1,4,7,10,13,16-hexaoxa-ciklooktadekánt (18-korona-6) 100 ml acetonban visszafolyató hűtő alatt melegítünk. Ezután 1,2 g (4,5 mmol) kálium-permanganátot adunk hozzá óvatosan, kis részletekben, és 30 percig forraljuk. Ezt követően 30 ml vizet adunk hozzá, és még egyszer 30 percig visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Lehűtés után szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A vizes oldatot sósavval megsavanyítjuk, és a csapadékot leszívátjuk. Kitermelés: 0,6 g (29 %), olvadáspont: 305-306 °C (bomlik).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,4 (3H); 6,6 (1H); 7,0 (1H), 7,3 (2H); 7,5 (3H); 7,7 (2H); 11,6 (1H); 12,0

(széles) és 12,7 (széles) ppm.

40. példa:

N-([1-(1-[(2-Metil-benzoil)-amino] -6-(trifluor-metil) -(1H, -
4H)-kinoxalin-2,3-dion-7-il} -pirrol-3-il] -metil) -N' - (4-nit-
ro-fenil)-karbamid

1,5 g (3,3 mmol) 35. példa szerinti vegyületet és 0,53 g (3,3 mmol) (4-nitro-fenil)-izocianátot 50 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban 10 percig 120 °C-ra melegítjük. Ezután az egész elegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot kromatográfiás úton szilikagélen (futtatószer: toluol/aceton/ecetsav 10/10/0,1 arányú elegye) tisztítjuk. Kitermelés: 1,5 g (72 %).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,4 (3H); 4,2 (2H); 6,2 (1H); 6,7 (1H, NH); 6,8 (2H); 7,2-7,5 (4H); 7,5-7,7 (4H); 8,1 (2H); 9,3 (1H) és körülbelül 12 (széles) ppm.

41. példa:

N' -[4-(Etoxi-karbonil)-fenil] -N-([1-(1-[(2-metil-benzoil)-
-amino] -6-(trifluor-metil) -(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion-7-
-il} -pirrol-3-il] -metil) -karbamid

3,5 g (7,7 mmol) 35. példa szerinti vegyületet és 1,5 g (7,7 mmol) [4-(etoxi-karbonil)-fenil]-izocianátot a 40. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 3,3 g (67 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 1,3 (3H); 2,4 (3H); 4,1-4,4 (4H); 6,2 (1H); 6,5 (1H); 6,8 (2H); 7,2-7,9 (10H); 8,9 (1H); 11,6 (1H) és 12,5 (1H) ppm.

42. példa:

N' - (4-Klór-fenil) - N - { [1 - { 1 - [(2-metil-benzoil) - amino] - 6 - (tri-fluor-metil) - (1H, 4H) - kinoxalin-2, 3-dion-7-il } - pirrol-3-il] -
-metil} - karbamid

1,6 g (3,5 mmol) 35. példa szerinti vegyületet és 0,54 g (3,5 mmol) (4-klór-fenil)-izocianátot a 41. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 0,7 g (33 %), olvadáspont: 230 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,4 (3H); 4,1 (2H); 6,2 (1H); 6,4 (1H); 6,8 (2H); 7,1-7,7 (11H); 8,7 (1H) és körülbelül 12 (széles) ppm.

43. példa:

N' - (4-Karboxi-fenil) - N - { [1 - { 1 - [(2-metil-benzoil) - amino] - 6 -
- (trifluor-metil) - (1H, 4H) - kinoxalin-2, 3-dion-7-il } - pirrol-3-
-il] - metil} - karbamid

1,5 g (2,3 mmol) 41. példa szerinti vegyületet 20 ml tetrahidrofuránban feloldunk, és 0,17 g (6,5 mmol) lítium-hidroxid 35 ml vízzel készült oldatával reagáltatjuk. Az egész elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután a tetrahidrofuránt vákuumban eltávolítjuk, és a kapott vizes fázist 1 M sósavoldattal gyengén savanyú kémhatásra beállítjuk. A kiváló csapadékot leszívátjuk. Kitermelés: 1,0 g (70 %).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,4 (3H); 4,2 (2H); 6,2 (1H); 6,5 (1H); 6,8 (2H); 7,1-7,9 (11H); 8,9 (1H); 11,6 (1H) és 12,5 (1H) ppm.

44. példa:

7-[3-(N-Benzil-karbamoil)-pirrol-1-il] -1-[(2-metil-benzoil)-
-amino] -6-(trifluor-metil)-kinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion

2,0 g (4,2 mmol) 39. példa szerinti vegyületet 80 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban feloldunk, és 0,76 g (4,7 mmol) N,N-karbonil-diimidazollal reagáltatjuk. Az egész reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután hozzáadunk 0,57 g (5,3 mmol) benzil-amint. 16 órás szobahőmérsékletű kevertetés után a reakcióelegyet hígított sósavoldatba öntjük, és a kiváló csapadékot leszívátjuk. Feloldjuk ezt nátrium-hidroxid-oldatban. Ezután megsűrjük, és a szűrletet megsavanyítjuk, amikor is a kiváló csapadékot ismét leszívátjuk. Kitermelés: 1,6 g (68 %).
 Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 2,4 (3H); 4,4 (2H); 6,7 (1H); 6,9 (1H); 7,1-7,8 (12H); 8,5 (1H); 11,6 (1H) és 12,7 (1H) ppm.

45. példa:

1-[(2-Metil-benzoil)-amino] -7-{ 3-[N-(4-nitro-benzil)-karba-
moil] -pirrol-1-il} -6-(trifluor-metil)-kinoxalin-2,3-(1H,4H)-
-dion

2,0 g (4,2 mmol) 39. példa szerinti vegyületet és 1,6 g (8,5 mmol) (4-nitro-benzil)-amin-hidrokloridot a 44. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 1,2 g (47 %).
 Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 2,4 (3H); 4,5 (2H); 6,7 (1H); 6,9 (1H); 7,2-7,9 (9H); 8,2 (2H); 8,8 (1H); 11,7 (1H) és 12,8 (1H) ppm.

46. példa:

7-{ 3-[N-(4-klór-benzil)-karbamoil]-pirrol-1-il}-1-{ (2-metil-benzoil)-amino]-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

1,0 g (4,2 mmol) 39. példa szerinti vegyületet és 0,66 g (4,7 mmol) 4-klór-benzil)-amint a 44. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 1,4 g (56 %), olvadáspont: 240 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,4 (3H); 4,4 (2H); 6,7 (1H); 6,9 (1H); 7,2-7,5 (9H); 7,7 (2H); 8,5 (1H) és körülbelül 12 (széles) ppm.

47. példa:

7-{ 3-[{ N-[(Benzil-oxi)-karbonil]-amino}-metil]-pirrol-1-il}-1-{ (trifluor-acetil)-amino]-6-(trifluor-metil)-kinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion

a) O-Benzil-N-[(2,5-dimetoxi-tetrahydrofuran-3-il)-metil]-uretán

30 g (0,19 mol) 3-(amino-metil)-2,5-dimetoxi-tetrahydrofuran (DE 2,645,234 számú szabadalmi irat) és 51,5 ml (0,37 mol) trietil-amint feloldunk 250 ml tetrahydrofuranban, és 0 °C-on cseppenként hozzáadunk 70 ml (0,21 mol) 50 %-os benzil-(klór-formiát)-ot. 1 órán át kevertetjük 0 °C-on. Ezután szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Kitermelés: 59 g nyers termék, amit közvetlenül továbbreagáltatunk.

b) 7-{ 3-[{ N-[(Benzil-oxi)-karbonil]-amino}-metil]-pirrol-1-il}-1-[(trifluor-acetil)-amino]-6-(trifluor-metil)-kinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion

63,0 g (0,18 mol) 4. példa szerinti vegyületet és 52,0 g (0,18 mol) 47a. példa szerinti terméket a 17. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 64,8 g (65 %).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 4,1 (2H); 5,0 (2H); 6,6 (1H); 6,8 (2H); 7,0-7,7 (8H) és körülbelül 12,2 (2H) ppm.

48. példa:

7-[3-(Amino-metil)-pirrol-1-il]-1-[(trifluor-acetil)-amino]-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

64,0 g (0,11 mol) 47. példa szerinti vegyületet 500 ml N,N-dimetil-formamidban feloldunk, és 1 g palládium/szén (10 %-os) hozzáadása után normál nyomáson hidrogénezzük. Ezt követően szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Kitermelés: 47,3 g (98 %).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 3,9 (2H); 6,3 (1H); 6,9 (1H); 7,0 (1H); 7,2 (1H); 7,6 (1H); 8,0 (3H) és 12,2 (1H) ppm.

49. példa:

N'-(4-Nitro-fenil)-N-[[1-{ 1-[(trifluor-acetil)-amino]-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion-7-il}-pirrol-3-il]-metil]-karbamid

15,0 g (34,5 mmol) 48. példa szerinti vegyületet és 5,7 g

(34,5 mmol) (4-nitro-fenil)-izocianátot a 33. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 5,3 g (27 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 4,2 (2H); 6,2 (1H); 6,7 (1H); 6,8 (2H); 7,4 (1H); 7,5 (3H); 8,1 (2H); 9,3 (1H) és 12,5 (1H) ppm.

50. példa:

1-(Benzoil-amino)-9-nitro-benzo[f] kinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion előállítása

a) N'-(2-Nitro-1-naftil)-benzhidrazid

0,4 g (2 mmol) 2-metoxi-1-nitro-naftalint, 0,54 g (4 mmol) benzhidrazidot és 0,54 g (4 mmol) kálium-karbonátot 2 ml (neolab-Labothermol[®]) védjegyű fűtőfolyadékban 1,5 órán át 110 °C-ra hevítünk. Rákövetkezően az egész reakcióelegyet nagy mennyiségű vízbe öntjük, a vizes oldatot híg sósavoldattal gyengén megsavanyítjuk, majd utána etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, és vákuumban besűkítjük. Az így kapott maradékot szilikagéles kromatografálás útján (futtatószer: toluol/aceton 10/1 arányú keveréke) tisztítjuk. Kitermelés: 0,36 g (60 %), olvadáspont: 183-184 °C (bomlik).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): δ = 7,3-8,2 (11H); 9,4 (1H) és 20,9 (1H) ppm.

b) N-(Benzoil-amino)-N-(2-nitro-1-naftil)-etoxalil-amid

0,5 g (1,6 mmol) fenti 50a. pont szerinti termékhez és 0,17 g (1,7 mmol) trietil-aminhoz 5 ml tetrahidrofurános oldatukban hozzáadunk jéghűtés közben 0,23 g (1,7 mmol) etoxalil-kloridot.

2 óra kevertetés után a létrejött csapadékot leszívadjuk, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Kitermelés: 0,6 g (92 %) nyers-termék, amit tisztítás nélkül továbbreagáltatunk.

c) 1-(Benzoil-amino)-(1H,4H)-benzo[f] kinoxalin-2,3-dion

0,6 g (1,5 mmol) 50b) pont szerinti terméket 20 ml N,N-dimetil-formamidban 0,05 g palládium/szén (10 %-os) hozzáadása után hidrogénnel körülbelül 40-50 °C-on hidrogénezünk. Rákövetkezően szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kicsapódó szilárd részt etanollal kezeljük, és leszívadjuk. Kitermelés: 0,45 g (90 %), olvadáspont: 300 °C felett.

Protonmágnese rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 7,5-7,7 (6H); 7,8 (1H); 8,0 (1H); 8,1 (2H); 8,7 (1H); 11,8 (széles) és 12,5 (széles) ppm.

d) 22,0 g (66,4 mmol) előző 50c) pont szerinti anyagot 30 ml ecetsavban oldunk. 80 °C-on hozzácepegtetünk 35 ml 65 %-os salétromsavat. 5 perc elteltével a reakcióelegyet óvatosan beöntjük jeges vízbe, és a kiváló csapadékot leszívadjuk. Kitermelés: 21,3 g (86 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágnese rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 7,5-7,9 (5H); 8,1 (2H); 8,4 (2H); 8,8 (1H); 12,0 (1H) és 13 (1H) ppm.

51. példa:

1-[(2-Metil-benzoil)-amino]-9-nitro-(1H,4H)-benzo[f] kinoxalin-2,3-dion előállítása

a) 1-Amino-9-nitro-(1H,4H)-benzo[f] kinoxalin-2,3-dion

20,0 g (53,2 mmol) 50. példa szerinti vegyületet feloldunk 300 ml tömény kénsavban. Ezután óvatosan hozzácepegtetünk 50 ml

vizet, és az egész reakcióelegyet 3 órán át kevertetjük 85 °C-on. Rákövetkezően a reakcióelegyet óvatosan jégre öntjük, és a kiváló csapadékot leszívjuk. Kitermelés: 13,1 g (51 %), olvadáspont: 240 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 7,75 (2H); 8,5 (1H); 8,8 (2H) és 12,7 (1H) ppm.

b) 1-[(2-Metil-benzoil)-amino]-9-nitro-(1H,4H)-benzo[f]kinoxalin-2,3-dion

5,0 g (18,4 mmol) 51a. példa szerinti vegyületet és 9,3 g (36,7 mmol) 2-metil-benzoesavanhidridet 25 ml N,N-dimetil-formamidban 15 percig 120 °C-ra melegítünk. Ezután az egész elegyet vákuumban besűrítjük, és a maradékot etanollal feloldjuk, és szűrjük. A szűrletet ismét vákuumban besűrítjük. Kitermelés: 5,3 g (74 %), olvadáspont: 230 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,4 (3H); 7,2-7,9 (7H); 8,4 (1H); 8,6 (1H); 8,9 (1H) és körülbelül 12 (széles) ppm.

52. példa:

9-Amino-1-[(2-metil-benzoil)-amino]-(1H,4H)-benzo[f]kinoxalin-2,3-dion

5,0 g (12,8 mmol) 51. példa szerinti vegyületet 100 ml N,N-dimetil-formamidban 0,5 g palládium/szén (10 %-os) hozzáadása után hidrogénnel hidrogénezünk. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Kitermelés: 4,2 g (92 %), olvadáspont: 240 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,5 (3H); 6,0

(2H, NH₂); 6,9 (1H); 7,4-7,7 (5H); 7,8 (1H); 8,1 (1H); 8,5 (1H); 11,5 (1H) és körülbelül 12,2 (széles) ppm.

53. példa:

N'-[4-(Etoxi-karbonil)-fenil]-N-([1-[1-(2-metil-benzoil)-amino]-(1H,4H)-benzo[f] kinoxalin-2,3-dion-9-il]-pirrol-3-il)-metil]-karbamid előállítása

a) N-(2,5-Dimetoxi-tetrahydrofuran-3-il)-metil-N'-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-karbamid

25,0 g (0,15 mol) 3-(amino-metil)-2,5-dimetoxi-tetrahydrofuránt és 30 g (0,15 mol) [4-(etoxi-karbonil)-fenil]-izocianátot a 49. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 57 g nyers-termék, amit tisztítás nélkül továbbreagáltatunk.

b) N'-[4-(Etoxi-karbonil)-fenil]-N-([1-[1-(2-metil-benzoil)-amino]-(1H,4H)-benzo[f] kinoxalin-2,3-dion-9-il]-pirrol-3-il)-metil]-karbamid

1,2 g (3,3 mmol) 52. példa szerinti vegyületet és 1,35 g (3,8 mmol) 53a. példa szerinti terméket a 17. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 1,3 g (62 %).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 1,3 (3H); 2,45 (3H); 4,3 (4H); 6,3 (1H); 6,6 (1H); 7,0 (2H); 7,3-7,9 (12H); 8,8 (1H); 8,9 (1H); 11,6 (széles) és 12,7 (széles) ppm.

54. példa:

N-([1-[1-(2-Metil-benzoil)-amino]-(1H,4H)-benzo[f] kinoxalin-2,3-dion-9-il]-pirrol-3-il)-metil]-N'-(4-nitro-fenil)-karbamid előállítása

a) N-(2,5-Dimetoxi-tetrahydrofuran-3-il)-metil-N'-(4-nitro-fenil)-karbamid

25,1 g (0,15 mol) (4-nitro-fenil)-karbamidot 150 ml metilén-kloridban feloldunk. A megszürt oldathoz 0 °C-on hozzácepegtetünk 150 ml metilén-dikloridban feloldott 27,0 g (0,17 mol) 3-(amino-metil)-2,5-dimetoxi-tetrahydrofuránt. 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, és leszívátjuk a kiváló csapadékot. Kitermelés: 45 g (91 %), olvadáspont: 172-174 °C.

b) N-[[1-{1-[(2-Metil-benzoil)-amino]-(1H,4H)-benzo[f]kinoxalin-2,3-dion-9-il}-pirrol-3-il]-metil]-N'-(4-nitro-fenil)-karbamid

1,2 g (3,3 mmol) 52. példa szerinti vegyületet és 1,2 g (3,7 mmol) fenti 54a. példa szerinti terméket a 17. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 0,7 g (35 %), olvadáspont: 230 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,4 (3H); 4,3 (2H); 6,4 (1H); 6,7 (1H); 7,1 (2H); 7,3-7,8 (10H); 8,2 (2H); 8,8 (1H); 9,8 (1H); 11,7 (1H) és 12,7 (1H) ppm.

55. példa:

N'-(4-Karboxi-fenil)-N-[[1-{1-[(2-metil-benzoil)-amino]-(1H,4H)-benzo[f]kinoxalin-2,3-dion-9-il}-pirrol-3-il]-metil]-karbamid

1,1 g (1,7 mmol) 53. példa szerinti vegyületet 0,13 g (5,2 mmol) lítium-hidroxid 30 ml vízzel készített oldatában szuszpendálunk. 1 órán át kevertetjük. Ezután az átlátszó oldatot 1 M sósavoldattal gyengén savanyú kémhatásra állítjuk be, és a kivá-

ló csapadékot leszívadjuk. Kitermelés: 0,9 g (82 %), olvadáspont: 225 °C (bomlik).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,45 (3H); 4,25 (2H); 6,3 (1H); 6,75 (1H); 7,0 (2H); 7,3-8,0 (12H); 8,8 (1H); 9,2 (1H); 11,7 (1H); 12,5 (1H) és 12,7 (1H) ppm.

56. példa:

1-(Acetil-amino)-7-nitro-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

6,5 g (22,4 mmol) 3a. példa szerinti vegyületet 60 ml ecetsavanhidriben 90 percen át visszafolyató hűtő alatt forralunk. Ezt követően vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagéles kromatográfiás úton (futtatószer: toluol/aceton/ecetsav 10/10/0,1 arányú elegye) tisztítjuk. Kitermelés: 4,6 g (62 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,1 (3H); 7,7 (1H); 8,0 (1H); 11,2 (1H) és 12,8 (széles) ppm.

57. példa:

1-[[3-(Metoxi-karbonil)-benzoil]-amino]-7-nitro-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

2,5 g (13,9 mmol) 3-(metoxi-karbonil)-benzoesavanhidridet és 2,8 g (13,9 mmol) 3a. példa szerinti vegyületet az 51b. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 2,0 g (61 %).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 3,9 (2H); 7,75 (2H); 8,2-8,4 (3H); 8,6 (1H); 12,2 (széles) és 12,8 (széles) ppm.

58. példa:

1-(Acetil-amino)-7-amino-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxa-
lin-3,4-dion

4 g (12,0 mmol) 57. példa szerinti vegyületet 2 g (36,1 mmol) vasporral az 1b. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 3,1 g (87 %), olvadáspont: 250 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,1 (3H); 5,6 (2H, NH₂); 6,7 (1H); 7,2 (1H); 11,0 (széles) és 12,0 (széles) ppm.

59. példa:

1-(Acetil-amino)-7-{ 3-[(trifluor-acetil)-amino-metil] -pir-
rol-1-il} -6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

2,45 g (8,1 mmol) 58. példa szerinti vegyületet és 2,2 g (8,5 mmol) 31a. példa szerinti vegyületet a 31b. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 3,1 g (87 %), olvadáspont: 242 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D₆-DMSO): δ = 2,1 (3H); 4,3 (2H); 6,2 (1H); 6,8 (2H); 7,3 (1H); 7,6 (1H); 9,8 (1H); 11,2 (1H) és 12,5 (1H) ppm.

60. példa:

1-(Acetil-amino)-7-[3-(amino-metil)-pirrol-1-il] -6-(tri-
fluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion

2,5 g (5,2 mmol) 59. példa szerinti vegyületet a 32. példa analógiájára lítium-hidroxiddal hidrolizálunk. Kitermelés: 1,7 g, (84 %).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): $\delta = 2,1$ (3H); 3,8 (2H); 6,5 (1H); 6,9 (1H); 7,05 (1H); 7,1 (1H) és 7,9 (1H) ppm.

61. példa:

N-[(1-[1-(Acetil-amino)-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion-7-il]-pirrol-3-il)-metil]-N'-(4-(etoxi-karbonil)-fenil)-karbamid

1,7 g (4,5 mmol) 60. példa szerinti vegyületet és 1,0 g (5,2 mmol) [4-(etoxi-karbonil)-fenil]-izocianátot a 33. példa analógiájára reagáltatunk. Kitermelés: 1,5 g (58 %), olvadáspont: 230 °C felett.

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): $\delta = 1,3$ (3H); 2,1 (3H); 4,2 (2H); 4,25 (2H); 6,2 (1H); 6,5 (1H); 6,8 (1H); 7,2 (1H); 7,5 (2H); 7,6 (1H); 7,8 (2H); 8,9 (1H); 11,1 (széles) és 12,5 (széles) ppm.

62. példa:

N-[(1-[1-(Acetil-amino)-6-(trifluor-metil)-(1H,4H)-kinoxalin-2,3-dion-7-il]-pirrol-3-il)-metil]-N'-(4-karboxi-fenil)-karbamid

1,0 g (1,8 mmol) 61. példa szerinti vegyületet az 55. példa analógiájára lítium-hidroxiddal hidrolizálunk. Kitermelés: 0,7 g (74 %).

Protonmágneses rezonanciaspektrum (D_6 -DMSO): $\delta = 2,1$ (3H); 4,2 (2H); 6,2 (1H); 6,5 (1H); 6,8 (2H); 7,2 (1H); 7,5 (2H); 7,7 (1H); 7,8 (2H); 11,1 (1H) és 12,2 (1H) ppm.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű amido-kinoxalindionok —
amely képletben

- R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
 n értéke 0 vagy 1;
 m értéke 0 és 4 közötti egész szám;
 R^2 jelentése hidrogénatom, elágazó vagy egyenes láncú, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, amely a következő csoportok és atomok közül legfeljebb kettővel szubsztituált lehet: egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkilcsoport, $-OR^6$ általános képletű csoport, amino-, nitro-, $-NHCOR^6$ általános képletű, ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, $-CO_2R^6$ általános képletű csoport, fluor-, klór-, bróm-, jódatom, $-CO-R^6$ vagy $-SO_2R^6$ általános képletű csoport, ahol
 R^6 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport;
 R^3 jelentése fluor-, klór-, bróm-, jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, $-OR^7$ általános képletű, $-CO-R^7$ általános képletű, amino-, nitro-, $-NH-CO-R^7$ általános képletű, trifluor-metil-, ciano- vagy (a) általános képletű csoport, ahol
 R^7 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport,
 q értéke 0 és 2 közötti egész szám,
 R^8 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, fenil-szulfonil-, nitro-, ciano-, $-COO(CH_2)_xR^{10}$,

$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_r\text{R}^{10}$, $-\text{CO}-\text{R}^{10}$, $-\text{CH}=\text{CHCO}-\text{NHR}^{10}$, $-\text{CH}_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,
 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CY}-(\text{CH}_2)_r\text{R}^{11}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{10}$, $-\text{CH}=\text{NOR}^{10}$, $-\text{CH}=\text{NR}^{10}$,
 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CY}-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r\text{R}^{11}$, általános képletű, (trifluor-
 -acetyl)-amino]-metil-csoport, (b), (c), (d), (e)
 vagy (f) általános képletű csoport, ahol

Y jelentése oxigén- vagy nitrogénatom,

Z jelentése oxigénatom vagy -NH-csoport,

R^{10} jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó
 láncú, 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, benzil-,
 piridil- vagy benzilhidril-csoport,

r értéke 0 és 4 közötti egész szám, és

R^{11} jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó
 láncú, 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, piridil-
 vagy (g) általános képletű csoport,

R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcso-
 port, és

az R^8 , R^{10} és R^{11} szubsztituensekben lévő csoportok vagy
 atomok közül eggyel vagy kettővel szubsztituáltak lehet-
 nek: amino-, metoxi-, etoxi-csoport, klór-, brómatom,
 trifluor-metoxi-csoport, fluoratom, metil-, etil-, nitro-,
 $-\text{COOR}^1$, $-\text{CONHR}^1$, $-\text{CH}_2\text{NHR}^1$ általános képletű, [(trifluor-
 -acetyl)-amino]-metil-, (acetyl-amino)-metil-, metánszul-
 fonil-amino-, acetyl-amino- vagy (trifluor-acetyl)-amino-
 -csoport; és

R^4 és R^5 azonosak vagy különbözők, és jelentésük hidrogénatom,
 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trifluor-
 -metil-, trifluor-metoxi-csoport, fluor-, bróm-, jódatom,

és tautomer, izomer és enantiomer formáik, valamint fiziológiai-
lag elviselhető sóik.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű amido-kinoxalindionok felhasználása neurodegeneratív megbetegedések, a központi idegrendszer neurotoxikus zavarai, az agyvelő és a gerincvelő traumás károsodásai, valamint az epilepszia, a szorongásos állapotok és depressziók kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására.

5. Intravénás beadásra szolgáló gyógyszerkészítmények, amelyek a szokásos gyógyszerészeti-technikai segédanyagokon kívül 0,001 és 10 tömegszázalék közötti mennyiségben legalább egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű amido-kinoxalindiont tartalmaznak.

Belizov Vlaszic

szatylak: 12. 10. 1972

50 West 10

11/11/11

11/11/11

3544/96

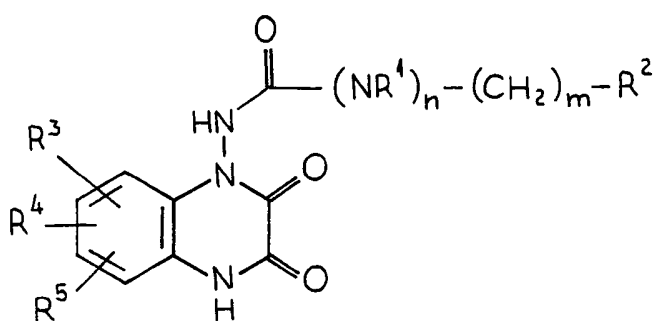
11109

63.297/BE

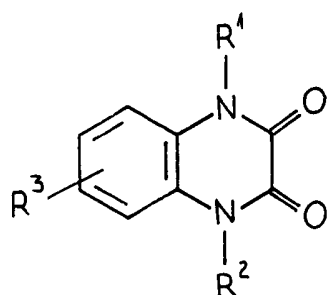
76472

1/5

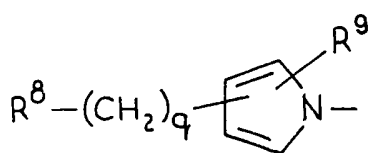
KÖZLETÉLI PÉLDANY



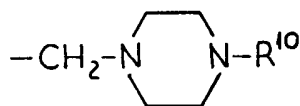
(I)



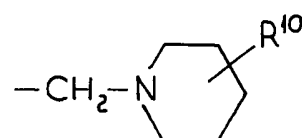
(II)



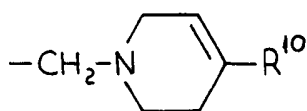
(a)



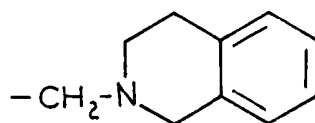
(b)



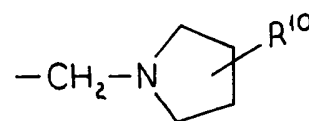
(c)



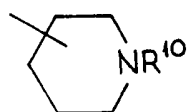
(d)



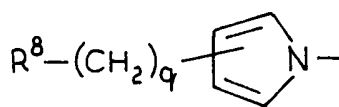
(e)



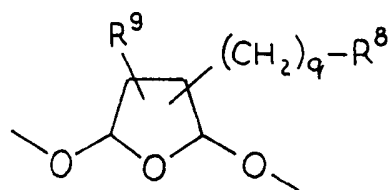
(f)



(g)



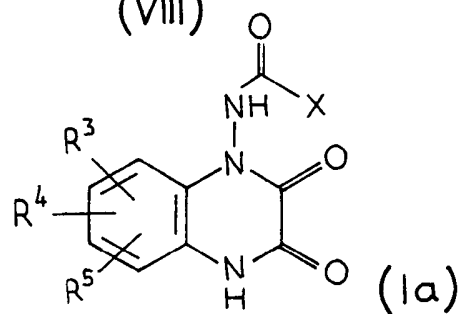
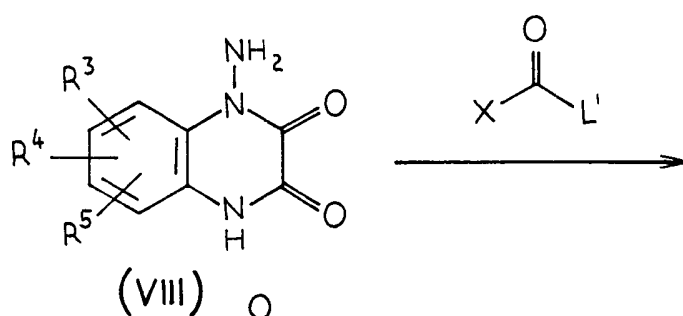
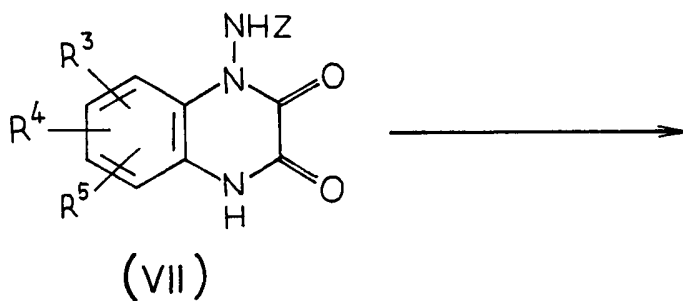
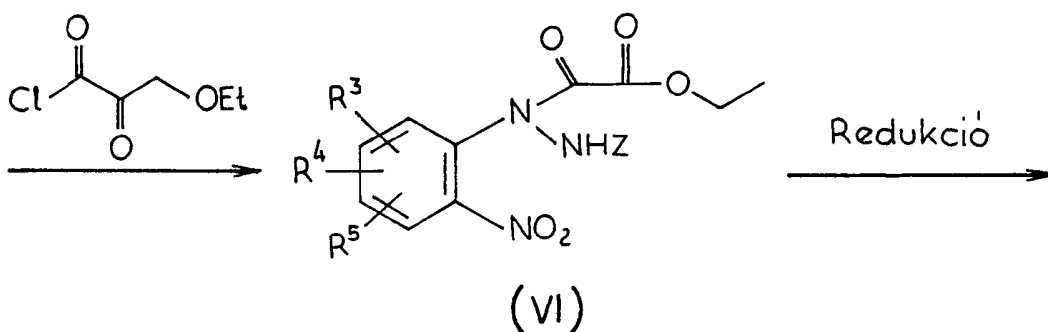
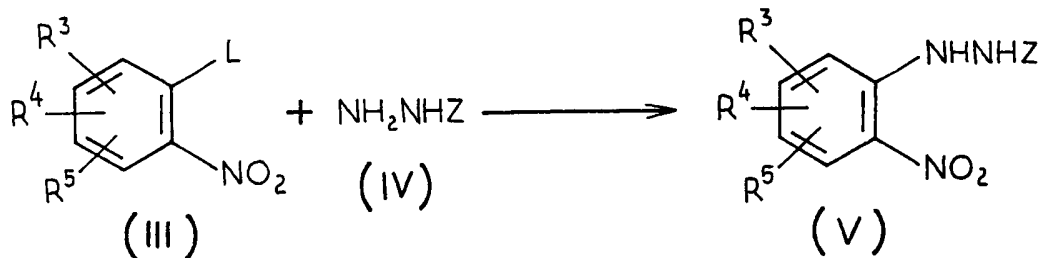
(h)



(i)

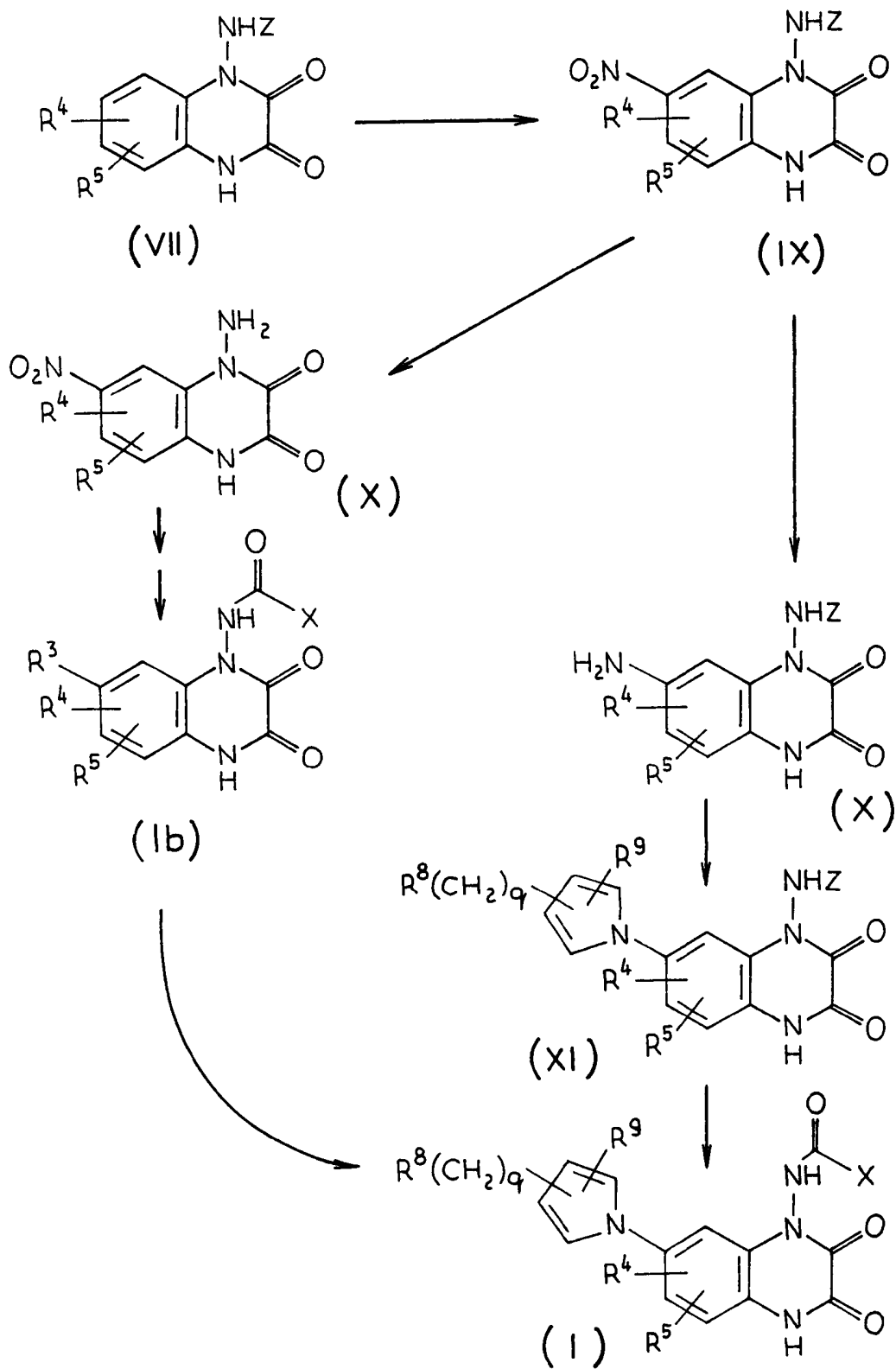
FÖZDÉKÉRTÉKELÉSI PÉLDÁNY

[A]



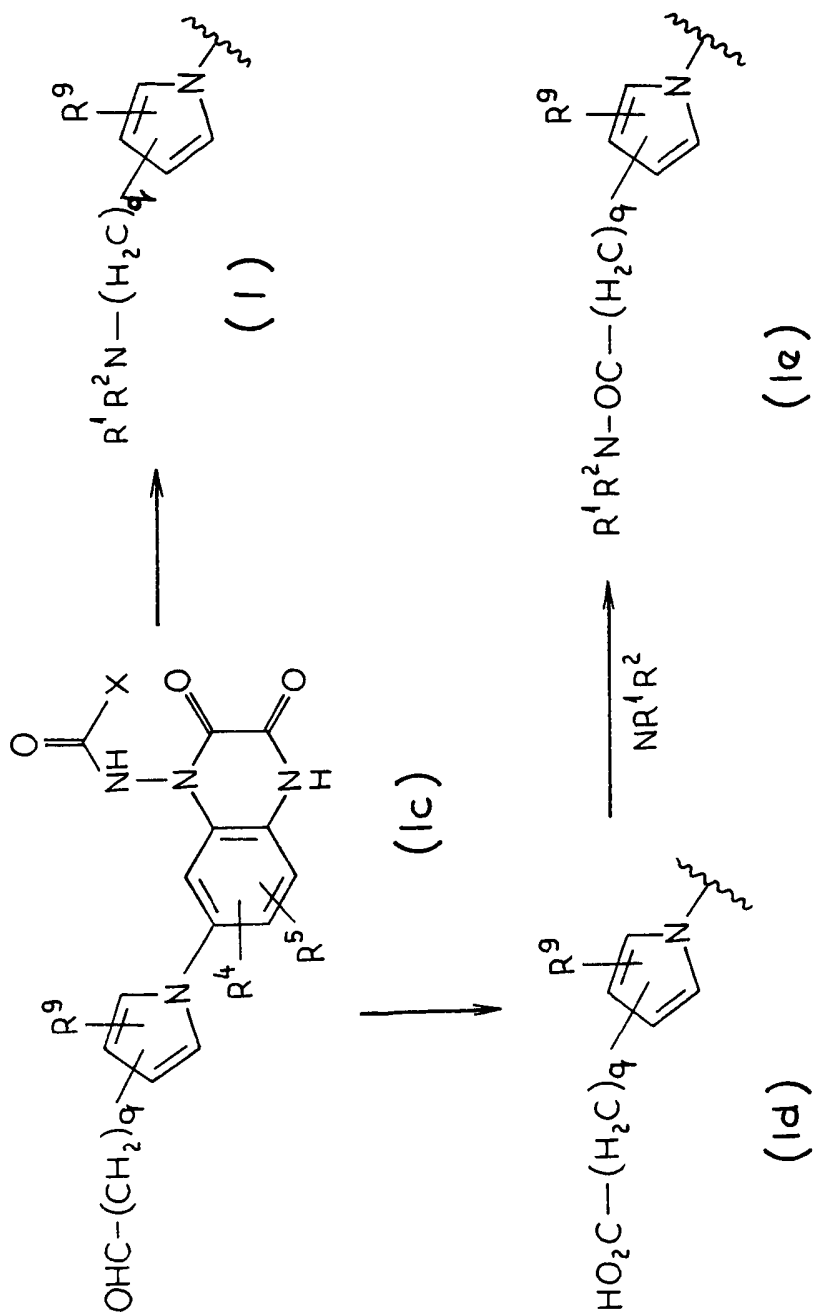
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

[B]



KÖZLÖTTETELI PÉLDÁNY

[c]



KÖZLEMÉNY

[D]

